

Aus dem Institut für Virologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin
Leiter: Prof. Dr. H. Ludwig

**UNTERSUCHUNGEN
ZUR VERBREITUNG VON INFLUENZAVIREN
BEI SCHWEINEN IN NORDDEUTSCHLAND**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
DOKTORS DER VETERINÄRMEDIZIN
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
MATTHIAS VAGT
Tierarzt aus Hamburg

Berlin 1983

Journal-Nr. 1145





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546614_0013

Aus dem Institut für Virologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin
Leiter: Prof. Dr. H. Ludwig

UNTERSUCHUNGEN ZUR VERBREITUNG VON INFLUENZAVIREN BEI
SCHWEINEN IN NORDDEUTSCHLAND

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
DOKTORS DER VETERINÄRMEDIZIN
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
MATTHIAS VAGT
Tierarzt aus Hamburg

Berlin 1983

Journal-Nr. 1145

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Fachbereichssprecher:	Prof. Dr. F. Hörchner
Referent:	Prof. Dr. H. Ludwig
Korreferent:	Prof. Dr. G. v. Mickwitz

Tag der Promotion:	4. November 1983
--------------------	------------------

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Literaturübersicht	3
A. Influenzaviren	3
1. Aufbau der Influenzaviren	4
2. Antigenveränderungen	6
3. Nomenklatur der Influenzaviren	10
B. Influenza bei Tieren	11
1. Influenza bei Pferden	11
2. Influenza bei Vögeln	12
3. Influenza beim Schwein	13
3.1 Klinisches Bild der Schweineinfluenza	14
3.2 Diagnostik der Schweineinfluenza	16
3.3 Epidemiologie der Schweineinfluenza	17
3.4 Schweineinfluenza außerhalb der USA	18
4. Schweineinfluenzaviren beim Menschen	20
5. Infektion von Schweinen mit Influenzaviren des Menschen	22
III. Material und Methoden	25
1. Virusstämme	25
2. Isolierung von Influenzaviren	26
2.1 Probeentnahme	26
2.2 Verpackung und Versand	26
2.3 Anzüchtung	27
3. Typisierung des Hämagglutinins der Virusisolate	28
3.1 Immunseren	28
3.2 Typisierung	28
4. Typisierung der Neuraminidase der Virusisolate	29
4.1 Immunseren	29
4.2 Gewinnung von Globulinen aus Serum	29
4.3 Fetuin	30
4.4 Neuraminidasehemmtest	30
5. Serologische Untersuchungen	31
5.1 Seren	31
5.2 Vorbehandlung der Seren	32
5.3 Viruseinstellung	33

IV. Ergebnisse	35
1. Virusisolierungen	35
2. Typisierung der Virusisolate	35
2.1 Typisierung des Hämagglutinins	36
2.2 Typisierung der Neuraminidase	37
3. Klinische Beobachtungen	37
4. Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren bei Schweinen	38
5. Antikörper gegen Influenzaviren des Menschen bei Schweinen	39
6. Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren bei Menschen	40
7. Tabellen	41
V. Diskussion	51
VI. Zusammenfassung	70
Summary	72
VII. Literaturverzeichnis	73

I. EINLEITUNG

Influenzaviren sind Erreger respiratorischer Erkrankungen bei Mensch und Tier. Sie sind in der Lage, schwerste Krankheitsverläufe und Todesfälle zu verursachen.

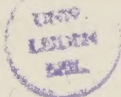
Obwohl das erste Influenzavirus bereits im Jahre 1930 isoliert werden konnte (SHOPE, 1931b), ist die Influenza immer noch ein ungelöstes Problem. KILBOURNE (1980) sagte über die Influenza:

"If Influenza is a riddle wrapped in mystery inside an enigma, then the viral genes are the riddle, the variable surface antigens for which they code are the mystery, and the course and cause of epidemics the ultimate enigma."

Beim Menschen wird die Influenza heute als die letzte große Seuche mit der Fähigkeit der Erzeugung von Massenerkrankungen und zahlreichen Todesfällen angesehen. Trotz jahrzehntelanger Bemühungen um die Bekämpfung der Influenza durch aktive Immunisierung und den Ausbau eines weltweiten Überwachungssystems ist eine Verringerung ihrer epidemiologischen Bedeutung nicht erkennbar. Es muß vielmehr ständig mit dem Auftreten neuer großer Seuchenzüge gerechnet werden.

Bei Pferden, Schweinen und Vögeln ist die Influenza ebenfalls als natürliche Infektion weit verbreitet. Besonders wertvolle Pferde werden gegen Influenza aktiv immunisiert, ohne daß dadurch die epidemiologische Bedeutung der Pferdeinfluenza reduziert werden kann. Bei Vögeln hat lediglich die klassische Geflügelpest, die ebenfalls von einem Influenza A-Virus verursacht wird, ihre Bedeutung verloren. Andere Influenzaviren werden sowohl bei wirtschaftlich genutzten als auch bei wild lebenden Vogelarten häufig isoliert.

Die Influenza der Schweine ist im Zusammenhang mit der großen Pandemie von 1918/19 erstmals beschrieben worden. Seit-



dem gab es in den USA ständig Schweineinfluenza. In Europa schien sie über lange Zeit verschwunden zu sein. Während in den USA jährlich hohe wirtschaftliche Verluste auf die Influenza der Schweine zurückzuführen sind, kannte man in Europa die Schweineinfluenza nicht mehr. Erst seit 1976 ist sie erneut in Europa zu beobachten.

Woher Influenzaviren kommen und welche klinische und wirtschaftliche Bedeutung sie auch im Zusammenhang von Faktorenkrankheiten besitzen, ist zur Zeit nicht klar. Ungeklärt ist auch die mögliche Bedeutung des Wiederauftretens einerverschwunden geglaubten Tierseuche mit der Potenz der Gefährdung nicht nur der Schweine, sondern auch des Menschen. Da die Schweinepopulationen in Europa seit Jahren mit Influenzaviren des Menschen durchseucht sind, ist auch die Frage zu klären ob die gleichzeitige Zirkulation von Influenzaviren des Menschen und der Schweine in den Schweinebeständen zur Entstehung neuer Subtypen führen könnte, oder ob nach dem Auftreten der Schweineinfluenzaviren die Influenzaviren des Menschen aus den Schweinebeständen verdrängt werden.

Die hier vorgelegte Arbeit versucht, durch serologische Untersuchungen, durch Isolierung und Charakterisierung von Viren und durch Sammlung klinischer Informationen zu einer realistischen Einschätzung der Bedeutung der Influenza des Schweines beizutragen. Dabei wird besonders ausführlich auf die Eigenschaften der Influenzaviren eingegangen, um das Krankheitsgeschehen und die seroepidemiologische Situation zu verstehen. Die besondere Morphologie und Genomstruktur der Influenzaviren und ihre hervorstechende Fähigkeit, sich der natürlichen und künstlich stimulierten Abwehr der Organismen zu entziehen, bilden den Schlüssel zum Verständnis von Influenza beim Tier wie auch beim Menschen.

II. LITERATURÜBERSICHT

A. Influenzaviren

Über Aufbau und Eigenschaften der Influenzaviren gibt es eine Fülle von Literatur. Die nachfolgende Beschreibung der Influenzaviren stützt sich daher überwiegend auf Übersichtsarbeiten von KILBOURNE (1975a), CHOPPIN u. COMPANS (1975), KAPLAN und WEBSTER (1977) sowie HAY and SKEHEL (1982).

Die Influenzaviren werden in der taxonomischen Gruppe der Orthomyxoviren zusammengefaßt. Es werden die drei Typen A, B und C unterschieden. Ihre Einordnung erfolgt aufgrund einer serologischen Typisierung ihres typspezifischen Ribonukleoproteins. Es gibt keine Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen Typen. Eine morphologische Unterscheidung von Influenzaviren verschiedener Typen ist nicht möglich.

Influenzaviren des Typs A sind in der Natur weit verbreitet. Sie kommen beim Menschen, bei Schweinen, Pferden und Vögeln vor. Zu den Influenzaviren der Vögel gehört auch das Virus der klassischen Geflügelpest. Andere Influenzaviren werden vor allem bei wild lebenden Wasservögeln nachgewiesen.

Die Influenza A-Viren unterliegen verschiedenartigen Veränderungen ihrer Hüllantigene, die als Drift und Shift bezeichnet werden (s.u. "Antigenveränderungen"). Diese Antigenveränderungen sind der Grund dafür, daß besonders beim Menschen den Influenza A-Viren große Aufmerksamkeit gewidmet werden muß. Durch Shift entstandene neue Influenza A-Viren können beim Menschen verheerende Seuchenzüge verursachen.

Die Influenzaviren der Typen B und C kommen nur beim Menschen vor. Influenza B-Viren rufen ebenfalls Epidemien, aber häufiger isolierte Ausbrüche und Einzelerkrankungen hervor. Sie zeigen gelegentlich, aber viel seltener als die Influenza A-Viren, Veränderungen ihrer Antigenstruktur im Sinne einer

Drift. Eine Shift ist bei Influenza B-Viren bisher nicht beobachtet worden.

Die Influenza C-Viren haben praktisch keine klinische Bedeutung. Dennoch sind Antikörper gegen sie bei Menschen häufig. Die Kenntnisse über diese Viren sind gering, weil sie wegen ihrer geringen Bedeutung als Krankheitserreger diagnostisch nicht oder kaum berücksichtigt werden. Sie scheinen keine Antigenveränderungen durchzumachen. Wie ein Bericht über die Isolierung von Influenza C-Viren bei Schweinen bewertet werden soll (YUANJI, G. et al., 1983), ist bisher unklar.

1. Aufbau der Influenzaviren

Das Influenzavirus ist ein pleomorphes, sphärisches oder längsovales Partikel. Die sphärischen Partikel haben einen Durchmesser von ca. 100 nm. Ihre Oberfläche ist mit zwei verschiedenen Vorstülpungen oder Spikes besetzt, die radial angeordnet sind. Entsprechend ihren biologischen Eigenschaften werden diese Hüllantigene als Haemagglutinin und Neuraminidase bezeichnet. Beide sind Glykoproteine, die im Zuge der Virusvermehrung in die Zellmembranen eingebaut werden. Bei der Freisetzung neugebildeter Viren durch Knospung (budding) werden sie und Teile der Zellmembran (Lipidschicht) Bestandteil der Viren.

Beide Hüllantigene sind mit ihren hydrophoben Enden in einer doppelten Lipidschicht verankert, die aus der Zellmembran stammt. Sie ist wiederum von dem sogenannten Matrixprotein unterlegt, das dem Viruspartikel die Form gibt.

Im Innern des Viruspartikels befindet sich das Nukleokapsid mit helikaler Symmetrie, das aus einer einsträngigen Ribonukleinsäure (RNS) und dem Nukleoprotein besteht. Matrixprotein und Nukleoprotein sind typspezifisch.

Die RNS liegt im Viruspartikel in 8 locker miteinander verbundenen Segmenten vor, die jeweils für ein virusspezifisches

Protein kodieren. Bei der Spaltung von Viruspartikeln können 8 Proteine nachgewiesen werden: die 3 Polymerasen (1-3), das Haemagglutinin (4), das Nukleoprotein (5), die Neuraminidase (6), das Matrixprotein (7) und ein Nichtstrukturprotein (8). Das Haemagglutinin muß beim Verlassen der Zelle proteolytisch in HA1 und HA2 gespalten werden. Beide Teile bleiben durch Disulfidbrücken miteinander verbunden. Viruspartikel mit ungespaltenem Haemagglutinin sind nicht infektiös (KLENK et al., 1977; BOSCH et al., 1981).

Das Haemagglutinin ist verantwortlich für die Adsorption des Virus an die zu infizierende Zelle. Es verursacht an der Adsorptionsstelle eine Fusion zwischen Viruspartikel und Zelle und ermöglicht so die Einschleusung der genetischen Information des Virus in die Zelle (CRUMPACKER, 1980; CHOPPIN und SCHEID, 1980). Aufgrund dieser Eigenschaft können die Influenzaviren auch die Fusion zweier benachbarter Zellen herbeiführen. Allerdings ist die Fähigkeit zur Zellfusion bei den Paramyxoviren stärker ausgeprägt als bei den Orthomyxoviren (HUANG et al., 1980; HOSAKA et al., 1982).

Die Bezeichnung "Haemagglutinin" stammt von der Beobachtung, daß dieses Antigen auch die Adsorption des Virus an Erythrozyten vermittelt und dadurch eine Agglutination dieser Zellen verursacht. Dieser als Haemagglutination bezeichnete Vorgang ist die Grundlage für eine wichtige serologische Reaktion zum Nachweis von Antikörpern und zur Typisierung von Influenzaviren, dem Haemagglutinationshemmtest.

Die Neuraminidase ist ein Enzym, das die Sialin- oder Neuraminsäure der Zelloberfläche spaltet. Sie ist für die Freisetzung neugebildeter Viruspartikel von der Zellmembran verantwortlich. Sie vermittelt auch die Elution des Virus von Erythrozyten. Die Neuraminidase hat für die Ausbreitung der Infektion im Organismus eine ebenso wichtige Funktion wie das Haemagglutinin für die Infektion der Zelle (KILBOURNE et al., 1968; BUCHER und PALESE, 1975; CHOPPIN und SCHEID, 1980; CRUMPACKER,

1980: HAY und SKEHEL, 1982).

Beide Hüllantigene verursachen im infizierten Organismus die Bildung von Antikörpern. Antikörper gegen das Haemagglutinin verhindern die Adsorption des Virus und damit die Infektion der Zelle. Sie sind die eigentlichen neutralisierenden Antikörper. Antikörper gegen die Neuraminidase verhindern die Freisetzung neugebildeter Viruspartikel und die Ausbreitung der Infektion im Organismus. Gelegentlich kann man eine Neutralisation des Virus durch Antikörper gegen die Neuraminidase *in vitro* beobachten. Sie kommt durch sterische Inhibition zustande (BUCHER und PALESE, 1975).

Am Viruspartikel befinden sich in der Regel dreimal mehr Haemagglutinin- als Neuraminidasemoleküle.

2. Antigenveränderungen

Die Hüllantigene der Influenza A-Viren unterliegen zwei verschiedenen Arten der Veränderung, der Antigendrift und der Antigen shift.

Eine Antigendrift erfolgt durch kleine genetische Veränderungen, durch Punktmutation, in einem RNS-Segment. Dadurch entsteht während der Transskription und Translation ein "falscher" oder veränderter Baustein, der die Struktur des Haemagglutinins oder der Neuraminidase verändert (LAVER et al., 1980). Am Haemagglutininmolekül können beispielsweise eine oder mehrere von insgesamt 4 variablen Stellen verändert werden (SKEHEL et al., 1980; WILSON et al., 1981; WILEY et al., 1981; JACKSON et al., 1982).

Durch die in der Population vorhandenen Antikörper gegen die Hüllantigene kommt es zu einer Selektion solcher Viren, die aufgrund ihrer Veränderungen an den Hüllantigenen nicht mehr neutralisiert werden können (ARCHETTI und HORSFALL, 1950; FAZEKAS DE ST. GROTH und HANNOUN, 1973). Sie breiten sich in der Population aus, bis sie wieder durch Antikörper neutrali-

siert werden (LAVER et al., 1980). Inzwischen werden neu entstandene Varianten selektioniert, die erneut Infektionen verursachen können. Die durch Drift entstandenen Varianten sind untereinander verwandt.

Besonders die Influenza A-Viren des Menschen bringen zahlreiche neue durch Drift entstandene Varianten hervor (PEREIRA, 1980). So hat es bereits im ersten Winter nach dem Auftreten der Viren des Subtyps H3N2 (A/Hongkong/1/68) eine Variation der Neuraminidase gegeben (WERNER et al., 1975; LANGE et al., 1977). In den Folgejahren kam es jährlich oder im Abstand von 2 Jahren zur Entstehung neuer Varianten. Teilweise verlief die Variation beider Hüllantigene parallel. Erst in den letzten Jahren scheint sich die Drift der H3N2-Viren zu verlangsamen.

Bei den Influenza A-Viren der Tiere wird eine Drift überhaupt nicht oder in sehr langsamem Ablauf (Schweine- oder Pferdeinfluenzaviren) beobachtet. Auch die Drift der Influenza B-Viren des Menschen verläuft sehr langsam.

Die Antigen shift ist auf die Influenza A-Viren beschränkt. Sie basiert auf einem völlig anderen Prinzip. Es kommt nicht zu einer Veränderung, sondern zu einem totalen Austausch eines oder beider Hüllantigene.

Grundlage dieses Geschehens ist die Tatsache, daß die RNS der Influenza A-Viren segmentiert ist und daß jedes Segment (Gen) für ein bestimmtes Protein kodiert. Treffen zwei verschiedene Influenza A-Viren in einer Wirtszelle aufeinander, kann es im Verlauf der Virusvermehrung zu einer "falschen" Kombination der Gene kommen (Reassortment), so daß beispielsweise neue Viren mit dem Haemagglutinin des einen und der Neuraminidase des anderen Elternvirus usw. entstehen. Handelt es sich bei dem ausgetauschten Gen um eines, das für ein Hüllantigen kodiert, dann kann ein Virus entstehen, das für die betroffene Population unbekannt ist. Die Population ist dann ungeschützt und das neue Virus kann Epidemien und Pandemien auslösen (GARDNER und SHORTRIDGE, 1979; WEBSTER und CAMPBELL, 1974; BEVERIDGE,

1975; DESSELBERGER et al., 1978; SCHOLTISSEK, 1980; PALESE et al., 1980).

Durch Shift entstandene neue Subtypen der Influenza A-Viren sind bisher meist in Asien zuerst aufgetreten oder entstanden. Von Asien ausgehende, durch neue Subtypen verursachte Pandemien haben die ganze Welt überzogen. In Abb. 1 ist als Beispiel für eine solche Pandemie die Ausbreitung der Influenza A-Viren des Subtyps H1N1 im Jahre 1977 dargestellt.

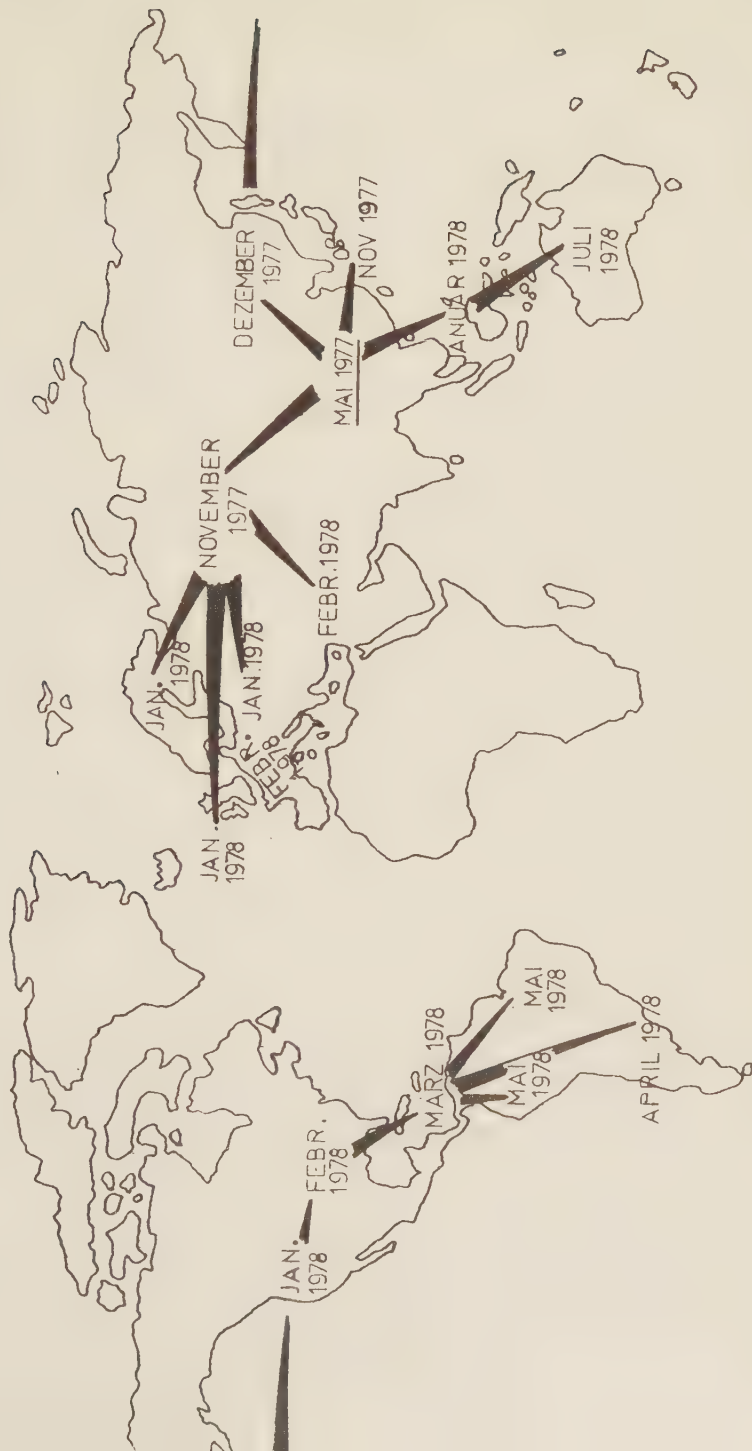
Die Ausbreitung neuer Viren erfolgt relativ schnell. Pandemien können sehr verlustreich verlaufen, wie die von 1918/19 mit über 20 Millionen Toten auf der Welt, oder die von 1957 und von 1968/69 mit über 50 000 bzw. 20 000 Toten allein in den USA.

Das Reassortment scheint meist zwischen menschlichen Influenza A-Viren und Influenza A-Viren der Tiere zu erfolgen. So ist bekannt, daß die H3N2-Viren des Jahres 1968 aus dem vorher zirkulierenden Subtyp H2N2 und einem Geflügelinfluenzavirus mit einem Haemagglutinin des Subtyps H3 entstanden sind. Dieses Haemagglutinin ist auch mit dem Haemagglutinin eines Pferdeinfluenzavirus verwandt (SCHOLTISSEK et al., 1978).

Neben Vögeln werden Schweine als Reservoir für Virusstämme vermutet, die als Elternviren für eine Shift in Frage kommen.

Reassortment-Experimente können auch in Zellkulturen oder embryonierten Hühnereiern durchgeführt werden (WEBSTER und CAMPBELL 1972b; WEBSTER, 1973). Die Möglichkeit wird praktisch genutzt, um Virusstämme mit guten Vermehrungseigenschaften für die Impfstoffproduktion zu gewinnen. Durch Reassortment oder Rekombination mit Viren anderer Species kann man Virusstämme gewinnen, die nur eines der beiden Hüllantigene des interessierenden Virus tragen. Die Benutzung von solchen Rekombinanten ist die Voraussetzung für die Durchführung des Neuraminidasehemmtests zur serologischen Charakterisierung der Neuraminidase (s. Material und Methoden).

Abb. 1: Ausbreitung der H1N1-Viren von
Mai 1977 bis Mai 1978



Das Ereignis eines erfolgreichen Reassortments, d.h. einer Shift, die tatsächlich zur Entstehung eines neuen Subtyps führt, scheint in der Natur sehr selten zu sein. Neue Subtypen traten bisher alle 10-20 Jahre auf. Neben dem Austausch von Genen der Hüllantigene, der relativ leicht herbeizuführen ist, scheinen andere Voraussetzungen erfüllt werden zu müssen, um ein Virus hervorzubringen, das alle notwendigen Bestandteile und Eigenschaften besitzt, die für seine Durchsetzung in einer Population notwendig sind (ROTT, 1980, 1982; KILBOURNE, 1980).

Die Zahl der möglichen Subtypen der Influenza A-Viren scheint begrenzt zu sein. Daher wird vermutet, daß bereits früher aufgetretene Subtypen der Hüllantigene erneut auftreten können (DAVENPORT et al., 1969; MASUREL und MARINE, 1973; MASUREL, 1976; KILBOURNE, 1977). Diese als Recycling -Theorie bezeichnete Hypothese fand in der letzten Zeit erneut eine Stützung, als im Jahre 1977 Viren des Subtyps H1N1 von China ausgehend eine Pandemie verursachten. Nahe mit ihnen verwandte Viren waren bereits 1947 aufgetreten und hatten bis 1957 in der Bevölkerung vorgeherrscht. Aber auch das Haemagglutinin der bereits erwähnten H3N2-Viren von 1968/69 war nicht unbekannt. Aufgrund serologischer Untersuchungen bei Personen verschiedener Altersgruppen konnte festgestellt werden, daß Influenzaviren mit einem Haemagglutinin des Subtyps H3 bereits um 1890 zirkuliert haben müssen.

Die Recycling-Theorie war auch eine der Ursachen für die große Unruhe, die in den USA im Jahre 1976 anlässlich des Auftretens von Schweineinfluenzaviren beim Menschen entstand. Man erwartete und befürchtete die Entstehung einer ebenso verlustreichen Pandemie wie 1918/19.

3. Nomenklatur der Influenza-Viren

Auf der Grundlage der heutigen Kenntnisse über die Eigenschaften der Influenzaviren des Menschen und der Tiere hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die in Tab. 1 zusammengefaßte neue Nomenklatur der Influenzaviren erarbeitet (1980)

Tab. 1: Nomenklatur der Influenza A-Viren

Hüllantigen	Alte Nomenklatur 1971	Neue Nomenklatur 1980
Haemagglutinin	H0, H1, Hsw1	H1
	H2	H2
	H3, Heq2, Hav 7	H3
	Hav 4	H4
	Hav 5	H5
	Hav 6	H6
	Heq1, Hav 1	H7
	Hav 8	H8
	Hav 9	H9
	Hav 2	H10
	Hav 3	H11
Neuraminidase	N1	N1
	N2	N2
	Nav2, Nav3, Nav6	N3
	Nav4	N4
	Nav5	N5
	Nav1	N6
	Neq1	N7
	Neq2	N8

Basis der Nomenklatur ist die enge Verwandtschaft der Haemagglutinine und Neuraminidasen mancher von verschiedenen Species stammenden Influenza A-Viren. Man ist deshalb von der

Nennung des Wirts abgegangen und hat die verwandten Antigene zusammengefaßt. So hat das Haemagglutinin der Schweineinfluenzaviren, das früher als Hsw 1 bezeichnet wurde, heute ebenso wie das Haemagglutinin einiger menschlicher Influenza A-Viren die Bezeichnung H1 erhalten.

Die Bezeichnung eines Virusisolates enthält prinzipiell die Angabe des Typs, des Fundortes, der Nummer des Isolates, des Jahres der Isolierung und der Formel der Hüllantigene, z.B.

A/New Jersey/8/76 (H1N1)

B. Influenza bei Tieren

Die Influenza ist eine Infektionskrankheit der Schweine, Pferde und einer Vielzahl wilder Vögel und Hausvögel. Möglicherweise werden auch Robben natürlich infiziert. Immer handelt es sich um Influenzaviren des Typs A. Infektionen mit Influenza B- oder C-Viren sind bei Tieren unbekannt oder außerordentlich selten.

1. Influenza bei Pferden

Bereits im 19. Jahrhundert wurden bei Pferden Erkrankungen der Atemwege beschrieben, die als Pferdeinfluenza bezeichnet wurden. Doch ist nicht sicher, ob bei diesen Erkrankungen nicht teilweise auch andere Erreger als Influenzaviren in Frage kamen.

Im Jahre 1956 isolierte TUMOVA (SOVINOVA et al., 1958) in der CSSR von Pferden mit respiratorischen Erkrankungen ein Influenza A-Virus. Dieses Virus wurde entsprechend der damals gültigen Nomenklatur als A/Equine/Prague/1/56 (Heg1Neq1) bezeichnet. Im Jahre 1963 isolierten WADDEL et al. (1963) in

Florida ebenfalls ein Influenza A-Virus von Pferden, das als A/Equine/Miami/1/63 (Hq2Neq2) bezeichnet wurde. Dieses Virus unterschied sich serologisch von dem bisher bekannten Stamm. Beide Viren werden als unterschiedliche Subtypen angesehen. Sie sind weltweit bei Pferden verbreitet und verursachen ähnliche Symptome, wie sie bei Menschen und Schweinen mit Influenza bekannt sind. Die Pferde erkrankten mit plötzlichem Fieber, Nasenausfluß und Husten. Sie sind apathisch und in ihrer Leistungsfähigkeit stark reduziert.

In den letzten 10 Jahren wurden Virusstämme mit gegenüber dem Prototypstamm Hq2Neq2 veränderten Eigenschaften der Hüllantigene isoliert. Diese Befunde werden als Hinweis auf eine Drift des Subtyps Hq2Neq2 gewertet (KLINGEBORN et al., 1980; PEREIRA et al., 1972).

Das Haemagglutinin Hq2 ist mit dem Haemagglutinin H3 der Influenzaviren des Menschen sowie mit dem Haemagglutinin eines Vogelinfluenzavirus verwandt (Tab. 1). Alle drei Haemagglutinine werden daher heute als H3 bezeichnet (LAVER und WEBSTER, 1973).

2. Influenza bei Vögeln

Die größte Vielfalt der Influenza A-Viren wird bei Vögeln beobachtet (s. Tab. 1). Die erste Isolierung eines Influenza A-Virus beim Geflügel gelang im Jahre 1949 (DINTER und BAKOS, 1950). Doch wurde die Annahme, daß einige Geflügelkrankheiten, wie die klassische Geflügelpest, viral bedingt seien, schon um 1900 geäußert (STUBBS, 1965). Sie konnte im Jahre 1955 bestätigt werden, als der Erreger der klassischen Geflügelpest isoliert und als Influenza A-Virus identifiziert wurde (SCHÄFER, 1955).

Seitdem wurde eine Vielzahl von verschiedenen Influenzaviren bei zahlreichen Vogelarten, wie Hühnern, Puten, Enten, Gänsen,

Fasanen, aber auch bei wild lebenden Wasservögeln in vielen Gebieten der Erde isoliert (EASTERDAY, 1975).

Klinisch zeigt die Influenza bei Vögeln ein weites Spektrum von Symptomen. Neben Erkrankungen mit mildem Verlauf kommen schnell zum Tode führende Erkrankungen vor. Zusätzlich müssen symptomlose Infektionen nicht selten sein (EASTERDAY und TUMOVA, 1972a).

In der Hühnerhaltung ist die Influenza heute nur noch selten ein Problem. Bei Puten kommt es dagegen immer wieder zu verlustreichen Ausbrüchen. Daher wird die aktive Immunisierung der Putenbestände als wirtschaftlich vertretbare prophylaktische Maßnahme propagiert (HINSHAW und WEBSTER, 1982).

Die große Verbreitung der Influenza A-Viren in der Vogelwelt und das Vorkommen nahezu aller bisher bekannten Subtypen bei Vögeln bestärken die Vermutung, daß in der Vogelwelt die Quelle und das Hauptreservoir der Influenza A-Viren zu sehen ist.

3. Influenza beim Schwein

Die Schweineinfluenza ist erstmals im Jahre 1918 im Zusammenhang mit der Pandemie beim Menschen festgestellt worden. In Amerika wurde sie im Jahre 1919 zuerst von KOEN (zit. nach DORSET et al., 1922; BEVERIDGE, 1977) beschrieben. KOEN fiel auf, daß im Gegensatz zu anderen respiratorischen Erkrankungen des Schweines ganze Herden gleichzeitig erkrankten, und daß die Krankheitssymptome große Ähnlichkeit mit den Symptomen von an Influenza erkrankten Menschen hatten. Er vermutete daher, daß es sich bei Mensch und Schwein um dieselbe Krankheit handelte und bezeichnete die Erkrankung der Schweine als "hog flu".

Die erste experimentelle Übertragung der Influenza von Schwein zu Schwein gelang Mc BRYDE et al. (1928) mit Schleim aus dem Respirationstrakt eines erkrankten Schweines, den er intra-

nasal inokulierte. Eine Übertragung mit bakterienfrei filtriertem Schleim gelang damals nicht.

Erst von SHOPE (1931b) wurde der Nachweis erbracht, daß es sich bei dieser Erkrankung um eine Viruskrankheit handelte. Ihm gelang auch die Isolierung des ersten Influenzavirus (A/Swine/Iowa/15/30) und die Übertragung der Erkrankung nach Filtration des Inokulums durch eine bakteriendichte Membran.

Serologische Untersuchungen zeigten, daß dieses Virus mit dem Erreger der Influenzapandemie beim Menschen mindestens nahe verwandt gewesen sein muß (ANDREWES et al., 1935; FRANCIS und MAGILL, 1936; DAVENPORT et al., 1953)

Seit der Pandemie 1918/19 persistierte das Schweineinfluenzavirus in den amerikanischen Schweinebeständen, während es bei Schweinen in Europa nur sporadisch oder überhaupt nicht mehr vorkam.

3.1 Klinisches Bild der Schweineinfluenza

Da die Schweineinfluenza nach 1918/19 in Europa nahezu unbekannt war, stammen die Literaturangaben fast ausschließlich aus den USA. Die ersten ausführlichen Beschreibungen der Schweineinfluenza stammen von DORSET et al. (1922) und SHOPE (1931a). Sie haben auch für das heutige Bild der Influenza bei Schweinen Gültigkeit.

Die Erkrankungen treten im Herbst, Winter und in den ersten Frühlingsmonaten auf. Die Ausbrüche setzen plötzlich ein und erfassen gleichzeitig nahezu alle oder die meisten Tiere eines Bestandes. Die Übertragung erfolgt durch ausgehustete Schleimtröpfchen von Tier zu Tier und durch direkten Kontakt der mit virushaltigem Nasensekret verunreinigten Rüsselscheiben. Erkrankte Schweine zeigen eine erschwerte Atmung, viele liegen auf dem Brustbein mit ausgebreiteten Vorderbeinen, um die Atmung zu erleichtern. Ein harter, trockener Husten wird

beobachtet, wenn die Tiere aufgetrieben werden. Zusätzlich haben die Tiere Nasenausfluß, Konjunktivitis und hohes Fieber (bis 41°C , gelegentlich höher). Sie sind apathisch und verweigern die Futteraufnahme. Innerhalb von 5-7 Tagen wird die akute Erkrankung überwunden. Im Bestand hört die Erkrankung schlagartig auf.

Bei Sauen, die während der Trächtigkeit eine Influenzainfektion durchgemacht haben, kommt es häufig zu Totgeburten oder zum Tod der lebend geborenen Ferkel (MENSIK, 1962; YOUNG und UNDERDAHL, 1949a,b und 1950a und b). Wenn die Muttertiere im ersten Trächtigkeitsmonat infiziert wurden, wurde bei der Nachkommenschaft eine höhere Sterblichkeitsrate beobachtet als bei Muttertieren, die vor der Befruchtung infiziert wurden.

EASTERDAY (1972b) beobachtete einen Unterschied in der Schwere des Krankheitsverlaufes zwischen Ferkeln, die mit Milch Antikörper von der Mutter erhalten hatten, und Ferkeln, die keine Antikörper über die Milch bekamen. Seine Beobachtungen zeigten, daß maternale Antikörper zwar die Erkrankung mildern, aber nicht verhindern konnten.

Nach achtjähriger Forschungsarbeit über die Schweineinfluenza faßte EASTERDAY (1972b) seine Beobachtungen in folgenden acht Punkten zusammen:

- Die Influenza zeigte nicht immer typische Symptome
- Gelegentlich trat sie innerhalb von 2-3 Monaten zweimal im selben Bestand auf
- Ferkel von immunen Muttertieren waren nicht immer gegen eine Erkrankung geschützt
- Bei Jungschweinen variierte die klinische Manifestation in Abhängigkeit vom Alter und von der Menge der passiv erworbenen Antikörper
- Die Influenza trat sowohl in Zucht- als auch in Mastbeständen auf
- Der Schwerpunkt des Geschehens lag gelegentlich in den Abferkelbuchten
- Auf einigen Farmen kehrte die Schweineinfluenza jährlich wieder, in anderen verschwand sie nach langjährigem regelmäßigem Auftreten plötzlich

- In Schweinebeständen kamen respiratorische Erkrankungen vor, die klinisch der typischen Influenza ähnelten, bei denen aber weder virologisch noch serologisch die Diagnose zu sichern war

Typische Ausbrüche von Schweineinfluenza beginnen in den USA im September, erreichen ihren Höhepunkt im Oktober und verschwinden mit beginnendem Frühling. Die starken klimatischen Veränderungen in der Herbst-Winter-Periode werden als Streßfaktoren angesehen, die die Ausbreitung der Infektionen erleichtern (EASTERDAY, 1975). Gelegentlich werden wenige Tage vor dem Ausbruch der Influenza erste Erkrankungen bei einzelnen Tieren eines Bestandes beobachtet. Die Morbidität der Influenza ist bei Schweinen sehr hoch, die Mortalität niedrig (um 1 %). Nur in Ferkel- und Läuferbeständen können höhere Mortalitätsraten vorkommen (EASTERDAY, 1980a).

3.2 Diagnostik der Schweineinfluenza

Wie bei anderen Viruskrankheiten kann die Diagnostik der Schweineinfluenza prinzipiell entweder durch Anzüchtung des Virus oder durch Nachweis signifikanter Anstiege der Titer spezifischer Antikörper erfolgen.

Die Anzüchtung der Influenzaviren erfolgt in embryonierten Hühnereiern, primären Affennierenzellen oder MDCK-Zellen. Als Inokulum benutzt man Schleimproben oder Rachentupferproben aus den oberen Atemwegen. Am besten gelingt die Virusisolierung während der Fieberphase, d.h. innerhalb der ersten 2-3 Krankheitstage.

Der Antikörpernachweis erfolgt in der Regel mit dem Haemagglutinationshemmtest. Dieser wird innerhalb von 10-14 Tagen nach Beginn der Erkrankung positiv, nicht selten werden Antikörper erst nach 21 und in Extremfällen nach 30-35 Tagen nachgewiesen (EASTERDAY, 1972b). Die frühe Serodiagnose der Schweineinfluenza ist dadurch erschwert, daß man in Schweinereien keine komplementbindenden Antikörper gegen RNP-Antigen

nachweisen kann. Beim Menschen treten diese Antikörper vor den im Haemagglutinationshemmtest nachweisbaren Antikörpern auf und ermöglichen so eine relativ frühe Diagnose.

Über die Persistenz der Antikörper gibt es widersprüchliche Angaben. So fanden NAKAMURA et al. (1972a) und BLASKOVIC et al. (1970a,c), daß bei einigen Schweinen nur über einen Zeitraum von 6-7 Monaten, bei der Mehrzahl aber über 1,5 Jahre Antikörper nachweisbar waren. Antikörperprofile im erkrankten Bestand zeigen bis 2 Monate nach der Erkrankung ein Ansteigen der Antikörpertiter (EASTERDAY, 1972b).

3.3 Epidemiologie der Schweineinfluenza

Lange Zeit nahm man an, daß die Schweineinfluenza nur im Herbst und Winter auftritt, danach verschwindet, und daß ihr Erreger sich in der übrigen Zeit des Jahres nicht im Bestand aufhält. SHOPE (1941a,b; 1943a,b; 1955) stellte die Hypothese auf, daß die Infektion der Schweine mit dem Schweineinfluenzavirus durch einen biologischen Zyklus vermittelt wird. In diesem Zyklus sollte der Schweinelungenwurm als Vektor eine große Rolle spielen, indem er das Virus beherbergt und in Streßsituationen freisetzt. Diese Hypothese wurde von BLASKOVIC et al. (1970b) widerlegt. Diese Autoren konnten zeigen, daß sich auch parasitenfreie Schweine infizieren können und daß Schweine für eine Zeit von maximal 3 Monaten nach der Erkrankung für andere Schweine infektiös bleiben können. HINSHAW et al. (1978a) lieferten einen weiteren Beweis dafür, daß die Schweine nicht nur in einer bestimmten Jahreszeit für das Influenzavirus empfänglich sind. Sie konnten während des ganzen Jahres aus Schweinen Influenzavirus isolieren.

Die Befunde von BLASKOVIC et al. und HINSHAW et al. untermauern die Vermutung, daß das Schweineinfluenzavirus kontinuierlich in der Schweinepopulation präsent ist. NAKAMURA et al.

(1972a) sind der Ansicht, daß Schweine während ihrer Genesung von der akuten Influenza Virusträger werden und als natürliches Virusreservoir dienen können.

Serologische Untersuchungen in den USA zeigten, daß die Schweineinfluenza weit verbreitet ist. Bis zu 60 % der Sauen und der über 1 Jahr alten Schweine und 23-30 % der Mastschweine hatten Antikörper gegen Schweineinfluenzavirus (NAKAMURA et al., 1972a; PIRTLE, 1973; HINSHAW et al., 1978a).

Neben der klassisch verlaufenden Influenza kommen bei Schweinen in den USA auch atypische Verlaufsformen vor, bei denen ebenfalls eine Influenza virologisch und serologisch gesichert werden kann (NAKAMURA et al., 1969, 1972a; NAKAMURA, 1972b).

3.4 Schweineinfluenza außerhalb der USA

In Europa kam die Schweineinfluenza nach der Pandemie von 1918/19 nicht oder nur selten vor. Gelegentliche Berichte über Virusisolierungen, wie in Großbritannien (BLAKEMORE und GLEDHILL, 1941; BLAKEMORE et al., 1941) und der CSSR (HARNACH et al., 1950) können nicht als Beweis für die ständige Anwesenheit des Schweineinfluenzavirus in Europa gewertet werden. Bei einer serologischen Untersuchung von Schweineseren in der Bundesrepublik und in der CSSR wurden im Jahre 1957 nur vereinzelt Antikörper nachgewiesen (KAPLAN und PAYNE, 1959).

Erst um die Mitte der 70er Jahre scheint es in Europa zu einem erneuten Auftreten der Influenza unter Schweinen gekommen zu sein. So wurde erstmals im Jahre 1976 in Italien ein gehäuftes Vorkommen der virologisch und serologisch gesicherten Schweineinfluenza beobachtet (NARDELLI et al., 1978). Die klinischen Symptome entsprachen den in Nordamerika beschriebenen.

Drei Jahre später kamen aus Belgien erste Berichte über Erkrankungen bei Schweinen (VANDEPUTTE et al., 1980) und die erste Isolierung eines Schweineinfluenzavirus (BIRONT et al., 1980).

In Frankreich konnte ebenfalls im Jahre 1980 während eines Krankheitsausbruchs das erste Schweineinfluenzavirus isoliert werden (GOURREAU et al., 1980).

Serologische Untersuchungen in der Bundesrepublik Deutschland aus den Jahren 1975 (WILLERS et al., 1976) und 1976 (EHRENGUT und SARATEANU, 1976) zeigten, daß die Schweinebestände wenigstens im norddeutschen Raum keinen Kontakt mit Schweineinfluenzavirus hatten. Zu dieser Zeit waren Erkrankungen in Schweinebeständen als Folge einer Infektion mit Schweineinfluenzavirus unbekannt. Im Winter 1980/81 traten erstmals der Schweineinfluenza ähnelnde Erkrankungen in epidemischem Ausmaß in Niedersachsen auf. In den Beständen erkrankten 70-80 % der Tiere. Die Mortalität lag unter 1 %. Serologische Untersuchungen zeigten, daß tatsächlich Schweineinfluenzaviren die Ursache der Erkrankungen waren (WILLERS et al., 1981; MÜLLER et al., 1981). Eine Virusisolierung erfolgte nicht. Ähnliche Ergebnisse wurden durch EHRENGUT und SARATEANU (1981) aus Schleswig-Holstein und Niedersachsen mitgeteilt.

WITTE et al. (1981) fanden bis 1978 bei Schweinen in Nordrhein-Westfalen keine Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren. Im Dezember 1979 gelang erstmals die Isolierung eines Schweineinfluenzavirus. Im Jahre 1981 wurden 9 weitere Isolate aus Mast- und Zuchtbeständen gewonnen. Gleichzeitig konnten Antikörper gegen diese Viren nachgewiesen werden.

In Bayern isolierten OTTIS et al. (1981) in der Zeit von März bis Juni 1981 insgesamt 22 untereinander identische Schweineinfluenzaviren. Die Stämme waren mit den Isolaten aus Belgien, Frankreich und Italien serologisch nahe verwandt. Alle in Europa isolierten Stämme wiesen Unterschiede gegenüber dem amerikanischen Stamm A/New Jersey/8/76 auf, bei dem es sich um ein vom Menschen isoliertes Schweineinfluenzavirus handelte, das aber dennoch als Prototyp der in den USA zirkulierenden Schweineinfluenzaviren gilt.

4. Schweineinfluenzaviren beim Menschen

Die Pandemie von 1918/19 wurde nach dem heutigen Stand der Kenntnisse von Viren verursacht, die mit dem Erreger der Schweineinfluenza nahe verwandt oder identisch waren. Unklar ist, ob es sich bei diesen Viren ursprünglich um Influenzaviren des Menschen oder der Schweine handelte. Schon KOEN (zit. nach DORSET et al., 1922) vermutete, daß die Erkrankungen bei beiden Species durch identische Erreger verursacht worden sein müßten. Nach der Virusisolierung beim Schwein durch SHOPE (1931b) und beim Menschen durch SMITH et al. (1933) stellte LAIDLAW (1931) Ähnlichkeiten zwischen beiden Isolaten fest. Serologische Untersuchungen von ANDREWS et al. (1935), FRANCIS and MAGILL (1936) und DAVONPORT et al. (1953) zeigten, daß beide Viren sehr eng miteinander verwandt waren.

Auch später zeigte sich, daß Menschen, die in engem Kontakt mit Schweinen lebten (Schweinemäster, Landwirte, Schlachthofarbeiter, Tierärzte) häufiger Antikörper gegen Schweineinfluenza hatten als Menschen ohne oder mit geringen Kontaktmöglichkeiten zu Schweinen (SCHNURRENBERGER et al., 1970).

Die Annahme, daß unter natürlichen Bedingungen eine Influenza vom Schwein auf Menschen übertragen werden kann, wurde durch eine Reihe von Beobachtungen bestätigt:

- Im Jahre 1974 gelang es SMITH et al. (1976), aus der Lunge eines an Morbus Hodgkin gestorbenen 14jährigen Jungen Schweineinfluenzavirus zu isolieren. Kurz vor seinem Tod hatte der Junge engen Kontakt mit Schweinen, die Antikörper gegen Schweineinfluenzavirus hatten.
- Im Herbst 1975 stellten O'BRIAN et al. (1977) bei einem achtjährigen Jungen, der auf einer Schweinefarm lebte, während einer akuten respiratorischen Erkrankung einen signifikanten Antikörperanstieg gegen Schweineinfluenzavirus fest. Ein Virus konnte nicht isoliert werden.
- Einen letzten Beweis dafür, daß Menschen an Schweineinfluenza erkranken oder sogar sterben können, lieferte der

Zwischenfall in Fort Dix, New Jersey. Dort wurde im Januar 1976 während einer Influenzaepidemie bei einem an Influenza gestorbenen Soldaten Virus des Subtyps Hsw1N1 isoliert. Weitere 5 Isolate von erkrankten Soldaten erwiesen sich ebenfalls als Schweineinfluenzavirus. Außerdem wurden 42 Stämme des damals zirkulierenden Influenzavirus A/Victoria/3/75 (H3N2) des Menschen isoliert (GOLDFIELD et al., 1977). Durch serologische Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß mehrere hundert Soldaten mit dem Schweineinfluenzavirus infiziert waren. Mitte Februar 1976 endete der Ausbruch in Fort Dix (HODDER et al., 1977). Untersuchungen von GAYDOS et al. (1977) bewiesen, daß das Schweineinfluenzavirus in Fort Dix von Mensch zu Mensch übertragen wurde.

- Im November 1976 wurde in Wisconsin bei einem an Influenza erkrankten Mann ein Schweineinfluenzavirus isoliert. 2-3 Tage vor seiner Erkrankung war der von ihm betreute Schweinebestand erkrankt. Die von Mensch und Schweinen isolierten Virusstämme waren identisch (EASTERDAY, 1980a; HINSHAW et al., 1978a).
- Schließlich wurde in Zusammenhang mit Influenza bei Schweinen bei einem erkrankten Jungen und einem erkrankten Jungschwein dasselbe Virus isoliert. Zusätzlich konnte eine Übertragung dieses Schweineinfluenzavirus von dem Jungen auf ein Mädchen nachgewiesen werden (EASTERDAY, 1980a; DOWDLE und HATTWICH, 1977).

Die zitierten Beobachtungen werden als Bestätigung für die These gewertet, daß es sich bei der Schweineinfluenza um eine Zooanthroponose oder um eine Anthropozoonose handelt.

In der Bundesrepublik Deutschland sind bisher Influenzaviren der Schweine aus Menschen nicht isoliert worden. Serologische Untersuchungen in Berlin (West) zeigten 1976, daß Antikörper gegen Schweineinfluenzavirus (A/New Jersey/8/76) vorwiegend bei solchen Menschen nachweisbar sind, die die Pandemie von 1918/19 erlebt haben (LANGE, 1976). In neuerer Zeit konnte

EHRENGUT und SARATEANU (1981) in Blutproben vom August 1981 bei unter 25 Jahre alten Probanden keine Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren nachweisen, im September 1981 waren Kinder unter 14 Jahren in 4 % Antikörperträger. Es handelte sich dabei um Blutproben aus dem Raum Hamburg. Möglicherweise muß in ländlichen Gebieten mit einer zunehmenden Durchseuchung der Bevölkerung mit Schweineinfluenzaviren gerechnet werden.

5. Infektion von Schweinen mit Influenzaviren des Menschen

Seit 1936 besteht auch ein Interesse an der Klärung der Frage, ob Schweine unter natürlichen Bedingungen mit Influenzaviren des Menschen infiziert werden können. Experimente von FRANCIS und SHOPE (1936) und SHOPE und FRANCIS (1936) hatten schon frühzeitig gezeigt, daß Schweine mit Viren des Subtyps H0N1 infizierbar sind. Ebenso zeigten WALLACE und KISSLING (1959) die Möglichkeit einer experimentellen Infektion von Schweinen mit H2N2-Viren.

Hinweise auf natürliche Infektionen der Schweine mit Influenzaviren des Menschen lieferten erstmals SHOPE im Jahre 1938 (zit. nach EASTERDAY, 1975b) und später KAPLAN und PAYNE (1959) durch den Nachweis von Antikörpern gegen menschliche Influenzaviren bei Schweinen.

In der Literatur gibt es auch Berichte über die Anzüchtung von Influenzaviren des Menschen aus Schweinen. So berichteten ROMVARY et al. (1962) über die Isolierung von Viren des Subtyps H0N1 (A/PR/8/34) und H2N2. Während des Auftretens des damals neuen Subtyps H3N2 (A/Hongkong/1/68) gelang in den Jahren 1968-1970 KUNDIN (1970) die Isolierung dieses Virus aus Schweinen in Taiwan.

Serologische und virologische Untersuchungen zeigten, daß auch in den folgenden Jahren H3N2-Viren bei Schweinen zirkulierten (STYK et al., 1971a; HARKENESS et al., 1972;

MC FERRAN et al., 1972; SCHILD et al., 1972; KUNDIN und EASTERDAY, 1972; SHORTRIDGE et al., 1977, 1979; HINSHAW et al., 1978a; SHORTRIDGE und WEBSTER, 1979; TUMOVA et al., 1980).

In der DDR wiesen SANDOW und WILDFÜHR (1970) im Jahre 1969 bei 16 % der untersuchten Schweine Antikörper gegen H3N2-Viren nach. In der Bundesrepublik Deutschland fanden BIBRACK (1972) und MOSER (1972) in 2,7 % der untersuchten Schweineseren aus den Jahren 1968/69 und in 6,3 % der Seren von 1970/71 Antikörper.

Auch spätere Varianten der H3N2-Viren müssen in Schweinebeständen zirkuliert haben, wie Arbeiten von SHORTRIDGE et al. (1977); SHORTRIDGE und WEBSTER (1979) und HINSHAW et al. (1978a) sowie TUMOVA et al. (1980) und NEROME et al. (1981) zeigten.

In der Schweinepopulation der USA scheinen dagegen Influenzaviren des Menschen selten zu sein. So fanden HINSHAW et al. (1978a) nur in 1,4 % der untersuchten Tiere Antikörper gegen H3N2-Viren.

Von großem Interesse für die Influenzaüberwachung beim Menschen ist, daß SHORTRIDGE et al. (1977) den Virusstamm A/Hongkong/1/68 (H3N2) zu einer Zeit aus Schweinen in Hongkong isolieren konnten, zu der dieses Virus beim Menschen längst durch andere Varianten abgelöst worden war. Möglicherweise ist dieser Befund ein Beweis für die Richtigkeit der Annahme, daß Schweine als Reservoir für menschliche Influenzaviren wirken können.

Infektionen mit Viren des Subtyps H1N1 sind dagegen relativ selten beschrieben worden. Nur in Frankreich, Großbritannien und Thailand gelang die Isolierung von Stämmen dieses Subtyps oder der Nachweis von entsprechenden Antikörpern (AYMARD et al., 1980; HANNOUN und GOURREAU, 1980; NEROME et al., 1982).

Bisher liegt kein Bericht darüber vor, daß im Zusammenhang mit der Zirkulation humaner Virusstämme bei Schweinen influenzaähnliche Erkrankungen aufgetreten wären. Auch die experimentelle Infektion von Schweinen führte nur zu klinisch inapparenten Infektionen und zur Antikörperbildung (STYK et al., 1971b; KUNDIN und EASTERDAY, 1972).

Ungeklärt ist bisher, warum bei experimentell infizierten Schweinen nur niedrige Antikörpertiter beobachtet wurden, während natürliche Infektionen zu hohen Antikörpertitern führten. Möglicherweise sind hohe Antikörpertiter die Folge einer Boosterung durch mehrfache Kontakte mit dem betreffenden Virus.

Die gezeigte Wechselbeziehung zwischen Mensch und Schwein in Bezug auf die Influenza ist Anlaß für immer wiederkehrende Spekulationen darüber, ob das Schwein für die Influenza des Menschen ein wichtiger epidemiologischer Faktor sein könnte und daher in die Influenzaüberwachung einzubeziehen ist. Insbesondere ist aber offen, ob vom Schwein ein neuer, durch Reassortment entstandener Subtyp der Influenzaviren des Menschen ausgehen könnte. Die bisherigen Beobachtungen sprechen nicht eindeutig für oder gegen diese Möglichkeit.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Virusstämme

Für die Haemagglutinationshemmtests sowie für die Charakterisierung neu isolierter Virusstämme wurden die Prototypen der Influenza A-Viren A/Victoria/3/75 (H3N2), A/Texas/1/77 (H3N2), A/Bangkok/1/79 (H3N2), A/Brazil/11/78 (H1N1), A/New Jersey/8/76 (H1N1) sowie das eigene Isolat A/Schwarzenbek/1/81 (H1N1) benutzt. Für den Neuraminidasehemmtest wurde zusätzlich die Rekombinante X 54 aus dem Pferdeinfluenzavirus A/Equi/Prague/1/56 und dem Schweineinfluenzavirus A/New Jersey/8/76 benutzt (s. unter Neuraminidasehemmtest). Die Rekombinante wurde auf Vermittlung des Nationalen Referenzzentrums für Influenza von dem Weltinfluenzazentrum der Weltgesundheitsorganisation in London zur Verfügung gestellt. Die anderen Virusstämme stammten aus der Sammlung des Nationalen Referenzzentrums für Influenza am Robert-Koch-Institut des Bundesgesundheitsamtes in Berlin (West).

Alle Virusstämme wurden durch Beimpfung der Allantoishöhle von 11 Tage vorbebrüteten embryonierten Hühnereiern passagiert. Der Virusgehalt der gewonnenen Allantoisflüssigkeiten wurde in Haemagglutinationstests bestimmt. Als Maß diente der in Verdünnungsreihen zur Basis 2 bestimmte Haemagglutinationstiter.

Nach Prüfung der Virusernten auf Freisein von bakteriellen Verunreinigungen durch Inkubation von Proben der gewonnenen Virussuspensionen in Sabouraud-Agar und Cystein-Bouillon wurden die virushaltigen Allantoisflüssigkeiten in Portionen von 1 ml in Ampullen abgefüllt, eingeschmolzen und bis zu ihrer Verwendung in flüssigem Stickstoff gelagert.

Die Haemagglutinationstests (HA-Test) wurden in Mikrotiterplatten mit U-Boden nach der üblichen Methode angesetzt. Verdünnungsreihen der Flüssigkeiten wurden mittels Mikrodilutoren von DYNATEC hergestellt. Nach Verdünnung der zu unter-

suchenden Virussuspensionen in physiologischer Kochsalzlösung (PBS) wurde eine 0,5 %ige Suspension von gewaschenen Hühnererythrozyten zugefügt, geschüttelt und das Ergebnis nach ca. 30 Minuten bei Zimmertemperatur abgelesen.

Als Haemagglutinationstiter galt die letzte Verdünnungsstufe, bei der noch eine vollständige Agglutination der Erythrozyten eingetreten war. Sie entspricht einer haemagglutinierenden Einheit (HAU) pro 0,05 ml.

2. Isolierung von Influenzaviren

2.1 Probenentnahme

Mit sterilen Wattetupfern wurden Nasensekretproben von erkrankten Schweinen entnommen. Die sekrettragenden Tupfer wurden in ein mit Kulturmedium gefülltes steriles Röhrchen verbracht. Das Medium bestand aus 4,5 ml Minimal Essential Medium (MEM), 0,5 ml Binotal und 0,05 ml Amphotericin B pro Röhrchen. Der Zusatz von Antibiotika ist wegen der starken bakteriellen Verunreinigung der Sekrete unbedingt erforderlich.

2.2 Verpackung und Versand

Die Proberöhrchen wurden in eine Styroporbox gepackt, die zusätzlich Fächer für Kühlelemente enthielt. Durch die beigelegten Kühlelemente und die wärmeisolierende Wirkung der Styroporbox sind günstige Bedingungen für den möglichst schonenden Transport geschaffen worden. Der Transport erfolgte möglichst schnell. Es wurde darauf geachtet, daß die Materialien zwar gekühlt, aber nicht eingefroren wurden. Die Kühlung der Proben dient der Schonung der in ihnen möglicherweise enthaltenen Viren und der zusätzlichen Hemmung des Bakterienwachstums. Nach den Erfahrungen aus dieser Untersuchung ist der Grad der bakteriellen Verunreinigung bei Schweinesekreten wesentlich größer als bei vom Menschen stammenden Nasensekreten.

2.3 Anzüchtung

Die Nasensekretproben wurden unverdünnt und 1:10 in PBS verdünnt in die Allantois- und die Amnionhöhle von 11 Tage vorbebrüteten emryonierten Hühnereiern in Volumina von 0,2 ml pro Ei verimpft. Von den Inokulaten wurden gleichzeitig Sterilitätskontrollen wie oben angesetzt. Die beimpften Eier wurden 3 Tage bei 35° C bebrütet, wobei sie täglich geprüft wurden, um frühabsterbende Embryonen rechtzeitig zu erkennen. Nach der Bebrütungsphase wurden die Eier langsam abgekühlt, um die Embryonen zum Absterben zu bringen. Anschließend wurden die Allantois- und Amnionflüssigkeiten aus jedem Ei getrennt gewonnen und in einer Tüpfelprobe auf das Vorhandensein von Haemagglutinin geprüft. Dazu wurde von jeder geernteten Flüssigkeit ein Tropfen in der Vertiefung einer weißen Porzellanplatte mit einem Tropfen einer 0,5 %igen Suspension von gewaschenen Meer-schweinchen- und/oder Hühnererythrozyten vermischt. Anschließend wurden die Gemische auf das Auftreten von Agglutinatn geprüft. Die positiven Allantois- oder Amnionflüssigkeiten wurden nochmals passagiert, auf Sterilität kontrolliert, in Ampullen abgefüllt und eingeschmolzen sowie in flüssigem Stickstoff bis zur Typisierung aufbewahrt.

Insgesamt standen 16 Nasensekretproben von erkrankten Schweinen zur Virusanzüchtung zur Verfügung.

Zusätzlich wurde versucht, aus Lungen von drei im Laufe einer Influenza des Muttertieres frühgeborenen und verendeten Ferkeln Virus zu isolieren. Dazu wurden Lungenstückchen von ca. 3 cm Kantenlänge gewonnen und homogenisiert. Das Homogenat wurde mit antibiotikahaltigem Kulturmedium (s.o.) vermischt und in embryonierte Hühnereier wie oben verimpft.

3. Typisierung des Haemagglutinins der Virusisolate

3.1 Immunseren

Vier bis sechs Monate alte Frettchen (*Mustela putorius*) aus der Zucht des Bundesgesundheitsamtes wurden nach Sedierung mit Ketanest (2-(o-Chlorphenyl)-2-methylamino-cyclohexan-1-on-hydrochlorid, Parke-Davis, Dosis 25 mg pro Tier) mit 1 ml unverdünnter oder 1:100 vorverdünnter virushaltiger Allantoisflüssigkeit intranasal infiziert.

Täglich wurde bei den infizierten Tieren die rektale Körpertemperatur gemessen. 12 Tage p.i. wurden die Frettchen unter Narkose durch Herzpunktion ausgeblutet. Die gewonnenen Seren wurden in Portionen abgefüllt und bei -20° C eingefroren.

Auf diese Weise wurden Antiseren gegen A/Victoria/3/75, A/Texas/1/77, A/Bangkok/1/79, A/Brazil/11/78, A/New Jersey/8/76 und A/Schwarzenbek/1/81 hergestellt.

Die gewonnenen Antiseren wurden im Haemagglutinationshemmtest gegen die verschiedenen Referenzviren geprüft. Sie erwiesen sich als hochgradig stammspezifisch. Wurden die Frettchen dagegen mit Virus desselben Stammes nochmals zur Erzeugung einer Boosterreaktion mit höheren Antikörpertitern infiziert, stieg der Anteil der kreuzreagierenden Antikörper. Die Seren konnten dann für die Typisierung nicht benutzt werden.

3.2 Typisierung

Die Typisierung des Haemagglutinins der frisch isolierten Virusstämme erfolgte in Mikrotiterplatten mittels eines Haemagglutinationshemmtests, der als Kreuztest ausgeführt wurde. Dabei wurde jedes Isolat gegen alle Referenzseren untersucht. Zusätzlich wurden die Referenzvirusstämme in den Kreuztest einbezogen. Als Antigene für den Test dienten virushaltige Allantoisflüssigkeiten, die entsprechend der WHO-Vorschrift auf

exakt 4 HAU/0,25 ml eingestellt worden waren (s. unter "serologische Untersuchungen"). Die Referenzseren wurden zur Beseitigung von unspezifischen Inhibitoren vor Testansatz mit Receptor Destroying Enzyme (Cholerafiltrat) vorbehandelt.

4. Typisierung der Neuraminidase der Virusisolate

4.1 Immunserum

Um sterische Mitreaktionen des Haemagglutinins des zu typisierenden Virusstammes auszuschließen, wurde als Antigen für die Herstellung des Immunserums die Rekombinante X 54 aus dem Pferdeinfluenzavirus A/Equi/Prague/1/56 und dem Schweineinfluenzavirus A/New Jersey/8/76 mit der Formel der Hüllantigene H7N1 benutzt. In dieser Rekombinante ist das Haemagglutinin (H1) des Schweineinfluenzavirus durch das Haemagglutinin (H7) des Pferdeinfluenzavirus ersetzt. Die Neuraminidase der Rekombinante stammt von dem Schweineinfluenzavirus.

Mit virushaltiger Allantoisflüssigkeit (640 HAU/ml) wurden in dreimaliger Injektion von jeweils 5 ml iv. zwei Kaninchen immunisiert. Das Blut der Kaninchen wurde 10 Tage nach der letzten Virusinjektion gewonnen.

Zur Erhöhung der Antikörperkonzentration wurden aus dem Serumpool mit halbgesättigtem Ammoniumsulfat die Globuline gewonnen. Die Ausfällung der Globuline, die durch Elektrophorese auf Zelluloseazetatfolie kontrolliert wurde, führte zu einer Konzentration der Antikörper um den Faktor 15.

4.2 Gewinnung von Globulinen aus Serum

Der auf 4° C vorgekühlte Serumpool wurde im Eisbad auf einem Magnetrührer gerührt. Während des Rührens wurde gesättigte und ebenfalls vorgekühlte Ammoniumsulfatlösung tropfenweise bis

zur Halbsättigung zugegeben. Anschließend wurde das Gemisch eine Stunde im Eisbad weitergerührt. Danach wurde es bei 5000 Upm zentrifugiert. Das Sediment wurde in einem Zehntel des Serumausgangsvolumens von phosphatgepufferter Kochsalzlösung aufgenommen und diese Suspension für etwa 6 Tage bei häufigem Wechsel der Flüssigkeit gegen Aqua dest. und abschließend über Nacht gegen phosphatgepufferte Kochsalzlösung dialysiert. Die Beseitigung des Ammoniumsulfats wurde durch Zugabe von Bariumchlorid zu einer kleinen Probe der Dialysierflüssigkeit geprüft. In Anwesenheit von Sulfationen kommt es zu einem weißlichen Niederschlag von Bariumsulfat.

4.3 Fetuin

Fetuin wurde nach der Methode von HAM und PUCK (1962) aus fötalem Kälberserum durch Ausfällung mit Ammoniumsulfat und anschließende Dialyse gewonnen. Der Fetuingehalt des gewonnenen Präparates wurde mit dem Orcin-Test (BÖHM et al., 1954) bestimmt. Das Präparat enthielt 1,23 mg gebundene N-acetylneuraminsäure (NANA) pro Milliliter.

4.4 Neuraminidasehemmtest

Die Neuraminidase-Aktivität der Virusstämme (virushaltige Allantoisflüssigkeit) wurde durch Inkubation von Serienverdünnungen zur Basis 2 in 0,15 M Kochsalzlösung mit 0,05 ml Fetuin und 0,05 ml 0,4 M Natriumphosphatpuffer, pH 5,9, für 18 Stunden bei 37° C inkubiert. Die Enzymaktivität wurde nach der Methode von WARREN (1959) in der Modifikation von AMINOFF (1961) anhand der freigesetzten NANA in einem Spektralfotometer von PYE UNICAM bei einer Wellenlänge von 549 nm bestimmt.

Die Virusstämme wurden so verdünnt, daß sie im Enzymaktivitätstest eine optische Dichte von OD = 0,45 - 0,85 ergaben.

Entsprechend der Methodik von WEBSTER und CAMPBELL (1972a) wurde das Gammaglobulin-Präparat gegen die Rekombinante X 54 in 0,5 log 10-Stufen verdünnt. Volumina von 0,05 ml wurden mit 0,05 ml der Virusverdünnung für 1 Stunde bei 37° C inkubiert. Nach dieser Neutralisation wurden 0,05 ml Fetuin und 0,05 ml Puffer pH 5,9 zugefügt und bei 37° C für 18 Stunden inkubiert. Die restliche Neuraminidase-Aktivität der Virusstämme wurde wie oben bestimmt.

Der NI_{50} - Titer des Antikörperpräparates wurde als die Verdünnung definiert, die eine 50 %ige Hemmung der Neuraminidase-Aktivität des Virus verursachte. In der Praxis wurde der OD-Wert des Gemisches aus Virus und Antikörperverdünnung durch den OD-Wert des Gemisches aus Virus und negativem Kontrollserum derselben Verdünnung dividiert und das Ergebnis mit 100 multipliziert, um den Prozentsatz der Aktivität zu erhalten.

Die Prozentsätze der Aktivität wurden in einer Kurve gegen die Serumverdünnung aufgetragen und die Verdünnungsstufe ermittelt, die eine Reduzierung der Neuraminidase-Aktivität um 50 % bewirkte. Dazu wurde der Konversionsfaktor 1,3 zugerechnet und der Wert für 1 ml erhalten. Der Antilogarithmus dieses Wertes ergibt den NI_{50} - Titer.

5. Serologische Untersuchungen

Die serologischen Untersuchungen dienten dem Nachweis von Antikörpern gegen das Haemagglutinin der interessierenden Influenzaviren in Seren von Schweinen und Menschen.

5.1 Seren

Zur Bestimmung der Häufigkeit von Antikörpern gegen Influenzaviren in Schweinepopulationen Norddeutschlands wurden aus verschiedenen Jahren stammende Seren von Schlachtschweinen ent-

sprechend der nachfolgenden Aufstellung im Haemagglutinationshemmtest (HAH-Test) untersucht.

Tab. : Herkunft der untersuchten Seren

L A N D	1978	1979	1980	1981	insge
Schleswig-Holstein	411	336	-	128	875
Niedersachsen	100	100	200	260	660
insgesamt	511	436	200	388	1535

Zusätzlich wurden je 100 Blutspenderseren aus den Jahren 1980 und 1981 untersucht.

Als Refrenzseren wurden in jedem Testansatz die von Frettchen gewonnenen Immunsereen gegen die im Test benutzten Virusstämme mitgeführt. Die Referenzseren waren vorher im Vergleich mit Referenzseren der WHO auf Identität der Antikörper geprüft worden. Die HAH-Tests wurden nur bewertet, wenn die Referenzseren die früher in Mehrfachbestimmungen festgestellten HAH-Titer oder Abweichungen um höchstens eine Verdünnungsstufe zeigten.

5.2 Vorbehandlung der Seren

Nach Vorschrift der WHO wurden alle im HAH-Test zu untersuchenden Seren zur Beseitigung der unspezifischen Inhibitoren mit Receptor Destroying Enzyme (RDE), dem Filtrat einer Cholerakultur, behandelt. Dazu wurden 0,025 ml Serum mit 0,1 ml RDE (Flow Laboratories) versetzt und ca. 14 Stunden bei 37° C inkubiert. Anschließend wurden 0,125 ml einer 1,5 %igen Natriumzitratlösung zugefügt und das Gemisch zur Beendigung der

Reaktion im Wasserbad für 30 Minuten auf 56° C erwärmt. Bis zur Untersuchung wurden die vorbehandelten Seren bei -20° C gelagert. Nach der Vorbehandlung lagen die Seren in einer Vorverdünnung von 1:10 vor.

5.3 Viruseinstellung

Die richtige Virusmenge ist kritisch für die Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit des Tests. Daher muß auf die richtige Viruseinstellung besonderer Wert gelegt werden.

Zunächst wird in einer Serienverdünnung zur Basis 2 der Haemagglutinationstiter der Virussuspension mit 0,5 %igen gewaschenen Hühnererythrozyten bestimmt. Endpunkt der Titration ist die letzte Verdünnung des Antigens, die noch eine totale Haemagglutination ergibt. Diese letzte positive Verdünnungsstufe wird als 1 haemagglutinierende Einheit (HAU) in der Volumeneinheit bezeichnet. Für den Haemagglutinationshemmtest werden exakt 4 HAU gefordert. Man errechnet diesen Wert, indem man den erreichten Endpunkt der Titration, z.B. 1:640, durch den Faktor 4 dividiert. Man erhält dann die Verdünnung des Virus, die 4 HAU in der im Test benutzten Volumeneinheit enthält, in dem Beispiel 1:160.

Anschließend wird eine ausreichende Menge der Virussuspension in der errechneten Verdünnung hergestellt, um eine Rücktitration durchführen zu können. Dafür werden in einer Reihe von Vertiefungen einer Mikrotiterplatte Verdünnungen des hergestellten Testantigens so eingefüllt, daß im ersten Loch 4, im folgenden 2, dann 1, 0,5 und 0,25 HAU/0,025 ml enthalten sind. Zu diesen Verdünnungen werden Erythrozyten gegeben und die Gemische geschüttelt. Wenn die Viruseinstellung korrekt war, müssen die 4, 2 und 1 HAU enthaltenden Vertiefungen eine Haemagglutination zeigen. Ist zuviel Virus in der Suspension, dann wird auch die Vertiefung mit 0,5 HAU eine Agglutination der Erythrozyten zeigen. In diesem Fall ist eine weitere Verdünnung der Virussuspension notwendig, deren Genauigkeit erneut

kontrolliert werden muß. Ist in der Vertiefung mit 1 HAU keine Agglutination mehr erkennbar, enthält die hergestellte Virussuspension zu wenig Virus. Die Einstellung muß ebenfalls korrigiert werden. Der Test darf nur durchgeführt werden, wenn exakt 4 HAU/0,025 ml Virus enthalten sind. Zuviel Virus täuscht niedrigere und zu wenig Virus höhere Antikörpertiter vor.

Eine erneute Rücktitration ist auch erforderlich, wenn dieselbe Virussuspension am folgenden Tag benutzt werden soll. Besser ist es jedoch, die Virussuspension täglich neu anzusetzen.

5.4 Testdurchführung

Alle Haemagglutinationshemmtests wurden in Mikrotiterplatten von Flow oder Dynatec (Hersteller Greiner) mit U-Boden durchgeführt. Die vorbehandelten Seren wurden in Zweierpotenzen mit physiologischer Kochsalzlösung unter Benutzung von Mikrodilutoren (Flow) in einem halbautomatischen Verdünnungsgerät (Flow) verdünnt. Das Volumen betrug jeweils 0,025 ml. Zu jeder Serumverdünnung wurden 0,025 ml einer auf exakt 4 HAU eingestellten Antigensuspension zugefügt. Nach einer Inkubation von 30 Minuten bei Zimmertemperatur wurden 0,05 ml einer 0,5 %igen Suspension von gewaschenen Hühnererythrozyten zugegeben, die Platten geschüttelt und erneut bei Zimmertemperatur inkubiert. Nach einer Inkubationszeit von 30 bis 60 Minuten wurde der Test abgelesen.

Bei allen Testansätzen liefen positive Kontrollseren (Referenzseren) mit. Zusätzlich wurde eine Erythrozytenkontrolle mitgeführt. Die letzte Serumverdünnung, bei der eine vollständige Hemmung der Haemagglutination erkennbar war, wurde als Haemagglutinationshemmtiter gewertet.

IV. ERGEBNISSE

1. Virusisolierungen

Aus Schweinebeständen mit influenzaähnlichen Krankheitssymptomen (s.u.) wurden 26 Nasentupferproben und Lungen von 3 verendeten Ferkeln auf das Vorhandensein von Influenzaviren durch Anzüchtungsversuche in embryonierten Hühnereiern untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengestellt. Sie zeigt, daß aus 9 von 26 Nasentupferproben und aus allen 3 Lungen Influenzaviren isoliert werden konnten. Einige Anzüchtungsversuche wurden abgebrochen, weil es nicht gelang, die verunreinigende Begleitflora zu beseitigen. Bei anderen Materialien wird angenommen, daß sie zu spät entnommen worden waren, so daß eine Virusisolierung nicht mehr gelang.

2. Typisierung der Virusisolate

Von den 12 isolierten Influenzavirusstämmen wurden 9 in mehreren Passagen in embryonierten Hühnereiern vermehrt, um an ihnen eine genauere serologische Charakterisierung der Hüllantigene vornehmen zu können.

In einer ersten Grobtypisierung wurde vorher im Haemagglutinationshemmtest festgestellt, daß es sich bei allen Isolaten um Influenza A-Viren handelte, die mit dem Schweineinfluenzavirus A/New Jersey/8/76 verwandt waren. Die Stämme wurden nach ihrem Fundort, dem Isolierungsjahr und der laufenden Nummer der Isolation als A/Schwarzenbek/1/81 und A/Schwarzenbek /1-8/82 bezeichnet.

2.1 Typisierung des Haemagglutinins

Die Typisierung des Haemagglutinins der isolierten Influenzaviren erfolgte im Haemagglutinationshemmtest. Dazu wurden vom Menschen und vom Schwein stammende Referenzvirusstämme und die entsprechenden Referenzantikörper von Frettschen sowie das Isolat A/Schwarzenbek/1/81 und ein entsprechender Frettschenantikörper benutzt. Alle Referenzstämme und die 9 Isolate von Schweinen wurden gegen alle benutzten Referenzantikörper untersucht.

Bei den Referenzvirusstämmen vom Menschen handelte es sich um drei verschiedene Varianten des Subtyps H3N2 mit den Bezeichnungen A/Victoria/3/75, A/Texas/1/77 und A/Bangkok/1/79 sowie eine Variante des Subtyps H1N1 mit der Bezeichnung A/Brazil/11/78. Als Referenzstamm der Schweineinfluenzaviren wurde A/New Jersey/8/76 (H1N1) benutzt.

Die Ergebnisse der Typisierung im HAH- Kreuztest sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Sie zeigt, daß es zwischen den Referenzvirusstämmen vom Menschen einerseits und dem Schweineinfluenzavirus A/New Jersey/8/76 sowie den Isolaten andererseits nicht zu Kreuzreaktionen kam. Antikörper gegen A/New Jersey/8/76 hemmten dagegen die Haemagglutination der Isolate bis zu Serumverdünnungen von 1:40 bis 1:160, während der homologe Stamm bis zu einer Verdünnung von 1:640 gehemmt wurde.

Demnach handelte es sich bei den Virusisolaten um Influenza A-Viren, die mit dem Referenzvirus A/New Jersey/8/76 verwandt sind, aber im Haemagglutinin eine deutliche Differenz gegenüber diesem Stamm zeigten. Das Haemagglutinin dieser Virusisolate wurde deshalb als H1 (swine) typisiert, das gegenüber dem Referenzvirus eine Variation im Sinne einer Drift aufwies.

2.2 Typisierung der Neuraminidase

Von den isolierten Virusstämmen wurden 4 so ausgewählt, daß aus jedem mit Erfolg untersuchten Bestand ein Stamm in der Neuraminidase typisiert wurde. Die Typisierung erfolgte im Neuraminidasehemmtest.

Der Grad der Neutralisierbarkeit der Neuraminidase-Aktivität der Isolate und des Referenzstammes durch den Antikörper gegen die Rekombinante X 54 wurde verglichen. Die Ergebnisse der Typisierung sind in Tab. 5 zusammengefaßt.

Wenn man den NI_{50} - Titer des Antikörpers gegen die Rekombinante X 54 gegenüber dem Referenzstamm A/New Jersey/8/76 als 100 %-Reaktion ansieht, dann zeigten die verschiedenen Isolate eine unterschiedliche Hemmbarkeit durch den Antikörper. Am wenigsten gehemmt wurde das Isolat A/Schwarzenbek/3/82 mit einem NI_{50} - Titer, der nur 32,4 % der homologen Reaktion erreichte. Dem Prototyp am nächsten stand das Isolat A/Schwarzenbek/1/82 mit 81,9 %.

Die Untersuchungen zeigen, daß die Virusstämme untereinander und gegenüber dem Referenzvirus A/New Jersey/8/76 zwar verwandt sind, aber deutliche Differenzen in der Neuraminidase aufweisen. Diese Differenzen werden als Hinweis auf eine Antigendrift auch im zweiten Hüllantigen der Virusisolate bewertet.

3. Klinische Beobachtungen

Die Untersuchungsmaterialien stammten aus der Zeit vom 29.10. 1981 bis zum 8.3.1982. Sie wurden in 6 Beständen in der Umgebung von Schwarzenbek in Schleswig-Holstein gewonnen, bei denen es sich entweder um reine Mastbestände, um Zuchtbestände oder um Mast- und Zuchtbetriebe handelte. (s. Tab. 3)

In den Schweinebeständen wurden zum Zeitpunkt der Materialentnahmen folgende klinischen Symptome beobachtet:

Die Schweine hatten plötzlich einsetzendes hohes Fieber (bis 42° C), waren apathisch und nahmen kein Futter zu sich. Weiterhin wurde eine erschwerte Atmung der Tiere sowie ein anfallsartig auftretender trockener Husten beobachtet. Durch die Einnahme einer hundesitzigen Haltung oder durch Lagerung auf dem Brustbein mit nach vorn ausgestreckten Vorderbeinen verschafften sich viele Schweine eine Entlastung des Brustraumes. Während der Erkrankung konnte bei den Tieren ein deutlicher Gewichtsverlust festgestellt werden.

In den Ferkelerzeugerbetrieben wurde neben den beschriebenen Symptomen ein gehäuftes Abortieren hochtragender Sauen sowie eine erhöhte Umrauschquote beobachtet. Frühgeborene Ferkel verendeten nicht selten. Insgesamt lag die Mortalitätsquote in den untersuchten Beständen jedoch unter 1 %. Bei den verendeten Tieren handelte es sich häufig um besonders schwere Tiere.

Charakteristisch für die Influenzaausbrüche in den beobachteten Schweinebeständen war das schlagartige Auftreten der Erkrankungen nahezu im gesamten Bestand. In einem Bestand erinnerte sich der Besitzer, daß bereits 3-4 Tage vor dem schlagartigen Beginn der Erkrankungen einzelne Tiere gehustet hatten. Fast ebenso schnell erlosch die Seuche in den Beständen. Innerhalb einer Woche nach Krankheitsbeginn hatten die betroffenen Tiere in der Regel das akute Stadium der Influenza überwunden.

4. Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren bei Schweinen

Zur Bestimmung des Durchseuchungsgrades von Schweinepopulationen mit Schweineinfluenzaviren wurden die haemagglutinationshemmenden Antikörper in Seren von Schlachtschweinen aus verschiedenen Jahren bestimmt.

In 400 Seren von Schlachtschweinen aus Niedersachsen aus den Jahren 1978 bis 1980 konnten keine Antikörper gegen die Schweineinfluenzaviren A/New Jersey/8/76 und A/Schwarzenbek/1/81

nachgewiesen werden (s. Tab. 6). Von 260 Seren aus dem Jahre 1981 hatten dagegen 111 oder 42,7 % Antikörper gegen A/New Jersey/8/76 und 110 oder 42,3 % gegen A/Schwarzenbek/1/81 (Tab. 7). Die höchsten Antikörpertiter lagen bei 1:320. Titer von $\geq 1:40$ wurden in 32,7 % gegen A/New Jersey/8/76 und in 32,3 % gegen A/Schwarzenbek/1/81 festgestellt. Die Mittelwerte der Antikörpertiter wurden gegen A/New Jersey/8/76 mit 28,8 und gegen A/Schwarzenbek/1/81 mit 27,3 errechnet.

In 411 Schweineseren aus Schleswig-Holstein aus dem Jahre 1978 wurden Antikörper gegen die beiden Schweineinfluenzaviren nicht nachgewiesen (Tab. 8 und 9). In 2 von 336 Seren von 1979 (0,6 %) wurden gegen A/New Jersey/8/76 und in 1 von 336 Seren (0,3 %) gegen A/Schwarzenbek/1/81 Antikörper festgestellt.

Im Jahre 1981 hatten dagegen 20 von 128 Schweineseren oder 15,6 % Antikörper gegen A/New Jersey/8/76 und 15 von 128 Seren oder 11,7 % Antikörper gegen A/Schwarzenbek/1/81. Titer von $\geq 1:40$ wurden bei 4,7 % der Seren gegen A/New Jersey/8/76 und bei 4,8 % gegen A/Schwarzenbek/1/81 ermittelt. Die Mittelwerte der Antikörpertiter betrugen gegen A/New Jersey/8/76 5,8 und gegen A/Schwarzbek/1/81 5,6.

Aus dem Jahre 1980 standen aus Schleswig-Holstein leider keine Blutproben zur Verfügung.

5. Antikörper gegen Influenzaviren des Menschen bei Schweinen

Serologische Untersuchungen von Schweineseren auf Antikörper gegen Influenza A-Viren des Menschen der Subtypen H3N2 und H1N1 sollten Auskunft über die Verbreitung dieser Viren in Schweinebeständen geben.

Gegen H1N1-Viren, als deren Prototyp der Stamm A/Brazil/11/78 benutzt wurde, konnten in Schweineseren aus den Jahren 1978, 1979, 1980 und 1981 keine Antikörper nachgewiesen werden.

Dagegen wurden in Schweineseren aus Niedersachsen (Tab. 10) aus dem Jahre 1978 in 51 % Antikörper gegen A/Victoria/3/75 (H3N2) und in 39 % gegen A/Texas/1/77 (H3N2) nachgewiesen. Im Jahre 1979 hatten 15 % der Schweineseren Antikörper gegen A/Victoria/3/75 und 38 % gegen A/Texas/1/77. Im Jahre 1980 wurden in 16 bzw. 24 % und 1981 in 26 bzw. 36 % Antikörper gegen die beiden humanen Virusstämme festgestellt.

In Schweineseren aus Schleswig-Holstein wurden 1978 in 14,8 % gegen A/Victoria/3/75 und in 18,7 % gegen A/Texas/1/77 Antikörper nachgewiesen. Im Jahre 1979 lag die Rate der positiven Ergebnisse gegen A/Victoria/3/75 bei 11 % und gegen A/Texas/1/77 bei 28 %, 1981 hatten 11 % der Seren Antikörper gegen A/Victoria/3/75 und 15 % gegen A/Texas/1/77 (Tab. 11).

Ein Teil der Schweineseren reagierte gleichzeitig gegen die Schweineinfluenzaviren und die H3N2-Viren vom Menschen positiv. Tabelle 12 zeigt, daß von 205 positiv reagierenden Seren 51 Antikörper sowohl gegen die Schweineviren als auch gegen die humanen Stämme hatten.

6. Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren bei Menschen

Je 100 Seren von Blutspendern aus Berlin (West) vom November 1980 und vom September 1981 wurden im HAH-Test auf Antikörper gegen A/Schwarzenbek/1/81 untersucht.

Im Jahre 1980 wurden nur in 1 von 100 Seren und 1981 in keinem der 100 Seren Antikörper gegen A/Schwarzenbek/1/81 nachgewiesen.

7. T A B E L L E N

Tab. 3: Virusisolierungsversuche aus Schweinebeständen im Winter 1981/82

Bestand	Krankheitssymptome	Datum der Probenentnahme	Art und Zahl der Proben	Ergebnis
1	Husten, Fieber	29.10.81	3 N*	negativ
2	Husten, Fieber, Inappetenz, Mattigkeit	07.12.81	5 N	2 positiv 3 negativ
3	Husten, hohes Fieber	22.01.82	5 N	negativ
4	Husten, hohes Fieber, Aborte	24.02.82	8 N/3 FL**	2 N/3 FL positiv 6 N negativ
5	Husten, hohes Fieber, Inappetenz	08.03.82	3 N	3 positiv
6	Husten, hohes Fieber, Inappetenz	08.03.82	2 N	2 positiv

* Nasentupferprobe

** Ferkellungen

Tab. 4: Typisierung des Haemagglutinins der Schweineisolate

Virusstamm	A n t i k ö r p e r *			
	A/Victoria/ 3/75	A/Texas/ 1/77	A/Bangkok/ 1/79	A/New Jersey/ 8/76
A/Victoria/3/75 (H3N2)	640	80	40	< 10
A/Texas/1/77 (H3N2)	320	640	160	< 10
A/Bangkok/1/79 (H3N2)	40	320	640	< 10
A/New Jersey/8/76 (H1N1)	< 10	< 10	< 10	640
A/Schwarzenbek/ 1/81	< 10	< 10	< 10	80
A/Schwarzenbek/ 1/82	< 10	< 10	< 10	80
A/Schwarzenbek/ 2/82	< 10	< 10	< 10	80
A/Schwarzenbek/ 3/82	< 10	< 10	< 10	40
A/Schwarzenbek/ 4/82	< 10	< 10	< 10	160
A/Schwarzenbek/ 5/82	< 10	< 10	< 10	40
A/Schwarzenbek/ 6/82	< 10	< 10	< 10	40
A/Schwarzenbek/ 7/82	< 10	< 10	< 10	80
				160
				320
				320
				160
				160
				320
				160
				320

* Frettchenserien nach intranasaler Infektion

Tab. 5: Typisierung der Neuraminidase der Schweineisolate

Virusstamm	Datum der Isolierung	Neuraminidase-hemmtiter*			Titer-mittelwert	Prozent Homologie gegen Prototyp
		1. Unders.	2. Unders.	3. Unders.		
A/New Jersey/8/76 (Prototyp)	Febr. 1976	32 359	37 153	43 651	37 721	100,0
A/Schwarzenbek/1/81	07.12.81	15 524	15 849	n.u.	15 686	41,6
A/Schwarzenbek/1/82	08.03.82	31 622	30 199	n.u.	30 910	81,9
A/Schwarzenbek/2/82	08.03.82	22 909	26 915	n.u.	24 912	66,0
A/Schwarzenbek/3/82	24.02.82	10 232	12 022	14 454	12 236	32,4

* Antikörper von Kaninchen gegen Rekombinante X 54 (A/Equi/Prague/1/56 x A/New Jersey/8/76 = H7N1)

Tab 6: Haemagglutinationshemmende Antikörper gegen A/New Jersey/8/76
in Schweineseren aus Niedersachsen

J a h r	n	A n t i k ö r p e r t i t e r i n P r o z e n t								$\bar{x}$
		<10	10	20	40	80	160	320	≥40	
1978	100	100	-	-	-	-	-	-	-	
1979	100	100	-	-	-	-	-	-	-	
1980	200	100	-	-	-	-	-	-	-	
1981	260	57,3	1,5	8,5	14,2	11,9	5,8	0,8	32,7	
									28,8	

Tab. 7: Haemagglutinationshemmende Antikörper gegen A/Schwarzenbek/1/81
in Schweineseren aus Niedersachsen

J a h r	n	A n t i k ö r p e r t i t e r i n P r o z e n t							$\bar{x}$
		<10	10	20	40	80	160	320 ≥ 40	
1978	100	100	-	-	-	-	-	-	-
1979	100	100	-	-	-	-	-	-	-
1980	200	100	-	-	-	-	-	-	-
1981	260	57,7	2,7	7,3	15,4	11,9	3,8	1,2	27,3

Tab. 8: Haemagglutinationshemmende Antikörper gegen A/New Jersey/8/76
in Schweineseren aus Schleswig-Holstein

J a h r	n	A n t i k ö r p e r t i t e r i n p r o z e n t								$\bar{x}$
		<10	10	20	40	80	160	320	≥ 40	
1978	411	100	-	-	-	-	-	-	-	-
1979	336	97,4	-	0,3	0,3	-	-	-	0,3	0,2
1981	128	84,4	7,8	3,1	3,1	0,8	-	0,8	4,7	5,8

Tab. 9: Haemagglutinationshemmende Antikörper gegen A/Schwarzenbek/1/81
in Schweineseren aus Schleswig-Holstein

J a h r	n	A n t i k ö r p e r t i t e r i n P r o z e n t							$\bar{x}$
		<10	10	20	40	80	160	320 ≥ 40	
1978	411	100	-	-	-	-	-	-	-
1979	336	99,7	-	0,3	-	-	-	-	0,1
1981	128	88,3	4,7	2,3	2,3	1,6	-	0,8	4,7 5,6

Tab. 10: Haemagglutinationshemmende Antikörper gegen Influenza A-Viren
des Subtyps H3N2 in Schweineseren aus Niedersachsen

J a h r	n	A n t i k ö r p e r t i t e r i n					P r o z e n t			$\bar{x}$
		<10	10	20	40	80	160	320	≥40	
1978										
A/Victoria/ 3/75	100	49,0	6,0	22,0	15,0	6,0	2,0	-	23,0	19,0
A/Texas/1/77	100	61,0	12,0	22,0	5,0	-	-	-	5,0	7,6
1979										
A/Victoria/ 3/75	100	85,0	3,0	5,0	4,0	3,0	-	-	7,0	5,3
A/Texas/1/77	100	62,0	16,0	16,0	4,0	1,0	1,0	-	6,0	8,8
1980										
A/Victoria/ 3/75	200	84,0	2,0	8,5	5,0	3,0	0,5	-	8,5	7,1
A/Texas/1/77	200	76,0	5,5	11,0	6,0	1,0	0,5	-	7,5	6,8
1981										
A/Victoria/ 3/75	260	73,8	5,4	10,0	10,8	-	-	-	10,8	6,8
A/Texas/1/77	260	63,5	11,2	13,8	10,4	1,2	-	-	11,6	9,0

Tab. 11: Haemagglutinationshemmende Antikörper gegen Influenza A-Viren
des Subtyps H3N2 in Schweineseren aus Schleswig-Holstein

J a h r	n	A n t i k ö r p e r t i t e r i n P r o z e n t							$\bar{x}$
		<10	10	20	40	80	160	320 ≥ 40	
1978									
A/Victoria/ 3/75	411	85,2	3,9	6,9	3,2	1,4	0,2	-	4,8 4,6
A/Texas/1/77	411	81,3	7,8	6,1	3,2	1,4	0,2	-	4,8 4,8
1979									
A/Victoria/ 3/75	336	89,0	3,3	3,9	2,7	0,6	0,6	-	3,9 3,6
A/Texas/1/77	336	71,7	11,3	10,4	5,1	0,9	0,6	-	6,6 6,9
1981									
A/Victoria 3/75	128	88,3	3,9	4,7	2,3	0,8	-	-	3,1 2,9
A/Texas/1/77	128	85,1	4,7	7,8	1,7	0,8	-	-	2,5 3,3

Tab. 12: Haemagglutinationshemmende Antikörper gegen A/New Jersey/8/76 und/oder Influenza A-Viren
des Subtyps H3N2 von Schweineseren aus dem Jahre 1981

G e b i e t	n	negativ	A/New Jersey/ 8/76 allein pos.	A/New Jersey 8/76 und H3N2 positiv	H3N2 allein positiv
Niedersachsen	260	93	67	45	55
Schlesw.-Holstein	128	90	19	6	13
ZUSAMMEN	388	183	86	51	68

V. DISKUSSION

Influenzaviren besitzen als Erreger respiratorischer Erkrankungen bei Mensch und Tier weltweite Bedeutung. Beim Menschen wird die Influenza heute als eine der letzten großen Seuchen angesehen.

Untersuchungen zur Epidemiologie der Influenza unter besonderer Berücksichtigung ihrer Verbreitung bei Mensch und Tier, der Variation der Hüllantigene der Influenzaviren und der Rolle bestimmter Tierarten als Reservoir für Influenzaviren sind von großer Bedeutung für eine sinnvolle Bekämpfung und Prophylaxe. Sie werden für die Influenza des Menschen im Rahmen des Überwachungsprogramms der WHO weltweit durchgeführt, fehlen bisher aber für das Schwein.

Beim Schwein kam die Influenza jahrzehntelang vor allem in Nordamerika vor. In Europa wurde sie seit der großen Pandemie von 1918/19 nicht mehr beobachtet. Die wenigen in der Literatur beschriebenen serologischen Nachweise einer Infektion mit Schweineinfluenzavirus aus den Jahren nach 1950 halten strengen Nachprüfungen nicht immer stand und können daher nicht als Beweis für eine ständige Zirkulation der Schweineinfluenzaviren in Europa gewertet werden. Die in der Arbeit von KAPLAN und PAYNE (1959) publizierten Daten leiden besonders darunter, daß die Seren nicht mit RDE, sondern, wie damals üblich, mit Perjodat, behandelt wurden, das nur ungenügend die unspezifischen Inhibitoren beseitigt. Außerdem ist nur eine sehr geringe Zahl von Seren untersucht worden. Allein aufgrund dieser Untersuchung kann keine Aussage über das Vorkommen von Schweineinfluenza in Europa gemacht werden.

Von größerer Aussagekraft sind dagegen Arbeiten von WILLERS et al. (1981) und EHRENGUT, SARATEANU (1981), die vor 1980 keine Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren in Schweineseren fanden.

Um so mehr Beachtungen fanden in Europa Berichte über das erneute Auftreten von Schweineinfluenzaviren in Italien im Jahre 1976 (NARDELLI et al., 1978), Frankreich, Belgien und den Niederlanden im Jahre 1980 (BIRONT et al., 1980; GOURREAU et al., 1980; VANDEPUTTE et al., 1980) und in der Bundesrepublik Deutschland im Winter 1980/81 (WILLERS et al., 1981; MÜLLER et al., 1981; EHRENGUT u. SARATEANU, 1981; WITTE et al., 1981; OTTIS et al., 1981).

Die zur Verfügung stehenden Daten zur epidemiologischen, klinischen und wirtschaftlichen Bedeutung der Influenza bei Schweinen sowie zu dem Zeitpunkt ihres Wiederauftretens in der Bundesrepublik Deutschland sind trotz dieser Publikationen unvollständig und erlauben keine sichere Einschätzung der Situation.

Es erschien daher wünschenswert, weitere Informationen zur Beantwortung der noch offenen Fragen zu gewinnen. In einer informellen Sitzung zum Thema der Ökologie der Influenzaviren empfahl die WHO (1983) weitergehende Untersuchungen zur epidemiologischen Bedeutung des Wiederauftretens der Schweineinfluenza in Europa. Dabei sollten sowohl die Influenza bei Schweinen als auch die Influenza des Menschen berücksichtigt werden.

Nachdem aus Bayern und Nordrhein-Westfalen Informationen über die Verbreitung der Schweineinfluenza publiziert worden waren und auch aus Niedersachsen Hinweise auf das Vorkommen der Schweineinfluenzaviren bekannt geworden waren, sollte in der hier vorgelegten Arbeit die Ausbreitung der Influenza bei Schweinen in Norddeutschland ausführlicher untersucht werden. Gleichzeitig sollte durch serologische Untersuchungen geklärt werden, wieweit Influenza A-Viren des Menschen in Schweinebeständen Norddeutschlands verbreitet sind.

Dazu wurden insgesamt 1535 Seren von Schlachtschweinen aus Niedersachsen und Schleswig-Holstein aus den Jahren 1978, 1979, 1980 und 1981 auf Antikörper gegen den Prototyp der Schweine-

influenzaviren, A/New Jersey/8/76, einen selbst isolierten Stamm, A/Schwarzenbek/1/81, und als Vertreter der Influenza A-Viren des Menschen gegen die Stämme A/Victoria/3/75 (H3N2), A/Texas/1/77 (H3N2) und A/Brazil/11/78 (H1N1) untersucht. Die ursprünglich geplante zusätzliche serologische Durchuntersuchung von Schweinebeständen konnte nicht ausgeführt werden, weil die Besitzer der Schweinebestände Blutentnahmen nicht erlaubten, um Aufregungen und damit verbundene wirtschaftliche Verluste in den Beständen zu vermeiden. Zusätzlich wurden die Hüllantigene Haemagglutinin und Neuraminidase der in Schleswig-Holstein isolierten Schweineinfluenzaviren aus dem Winter 1981/82 charakterisiert.

Im Jahre 1978 konnten weder in Niedersachsen noch in Schleswig-Holstein Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren nachgewiesen werden. Im Jahre 1979 hatten nur 0,6 % der Schweine in Schleswig-Holstein, aber kein Schweineserum aus Niedersachsen Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren. Auch im Jahre 1980 waren die untersuchten Seren aus Niedersachsen negativ. Aus Schleswig-Holstein standen aus 1980 keine Blutproben zur Verfügung. Im Jahre 1981 hatten dagegen 42,7 % der Schweineseren aus Niedersachsen und 15,6 % der Seren aus Schleswig-Holstein Antikörper gegen die Schweineinfluenzaviren.

Aus diesen serologischen Befunden kann geschlossen werden, daß seit 1981 die Schweineinfluenza auch im norddeutschen Raum verbreitet ist. Die Befunde der Jahre 1978 bis 1980 sprechen dafür, daß früher bis auf zu vernachlässigende Einzelfälle dieser Teil der Bundesrepublik Deutschland frei von Schweineinfluenza war. Damit können die Beobachtungen von EHRENGUT u. SARATEANU (1976), WILLERS et al. (1976) und WITTE et al. (1981) bestätigt werden, die bis zum Ende der 70er Jahre keine Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren feststellen konnten.

Im Dezember 1979 isolierten WITTE et al. (1981) das erste Schweineinfluenzavirus in Deutschland. Es stammte von einem Mastschwein in Nordrhein-Westfalen. Einzelne Schweine hatten

zu diesem Zeitpunkt auch schon Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren. Ein seuchenhaftes Auftreten der Schweineinfluenza wurde dagegen erstmals im darauf folgenden Winter 1980/81 festgestellt. In diesem Winter gelangen WITTE et al. in Nordrhein-Westfalen mehrere weitere Virusisolierungen. In Bayern konnten OTTIS et al. (1981) ebenfalls Schweineinfluenzaviren isolieren.

Aus den Untersuchungen von MÜLLER et al. (1981) und WILLERS et al. (1981) sowie aus den hier vorgelegten Daten geht hervor, daß in Niedersachsen und Schleswig-Holstein die Schweineinfluenza vom Winter 1980/81 an verbreitet war und in diesem und dem folgenden Winter 1981/82 epidemische Ausmaße angenommen hat. In Nordrhein-Westfalen wurden bereits im Jahre 1979 erste Infektionen nachgewiesen, während eine epidemische Ausbreitung ebenfalls erst 1980/81 erkennbar war.

Der auffallende Unterschied zwischen der großen Zahl positiv reagierender Schweineseren aus Niedersachsen und der relativ geringen Anzahl positiver Seren aus Schleswig-Holstein im Jahre 1981 kann nicht mit Sicherheit erklärt werden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß in Nordrhein-Westfalen (WITTE et al., 1981) bereits Ende 1979 erste Infektionen beobachtet wurden, könnte vielleicht als Erklärung für dieses Phänomen eine Ausbreitung des Virus in nördlicher Richtung postuliert werden. Dafür spricht auch, daß in Italien bereits 1976 (NARDELLI et al. 1978) eine Ausbreitung der Schweineinfluenza erfolgt war. In Frankreich und Belgien wurden Influenzafälle bei Schweinen erst 1979/80 festgestellt.

Im Winter 1981/82 wurden aus mehreren erkrankten Schweinebeständen in Schleswig-Holstein insgesamt 12 Influenzavirustämme isoliert. Zu dieser Zeit waren respiratorische Erkrankungen in Schweinebeständen weit verbreitet. Eine gezielte Aktion zur Anzüchtung möglichst vieler Virustämme hätte sicher zu wesentlich mehr positiven Ergebnissen geführt. Doch ging es hier bei den Anzüchtungsversuchen in erster Linie darum, als

Ergänzung zu den serologischen Untersuchungen einige repräsentative Virusstämme zu gewinnen, um die Hüllantigene der neu aufgetretenen Schweineinfluenzaviren charakterisieren zu können.

Nicht aus allen Nasentupferproben aus erkrankten Beständen konnte Virus isoliert werden. Daraus kann aber nicht geschlossen werden, daß auch andere Krankheitserreger neben Influenzaviren (z.B. das Virus der Aujeszky'schen Krankheit) ursächliche Bedeutung für die Erkrankungen hatten. Vielmehr ist anzunehmen, daß besonders zu Beginn der Untersuchungen teilweise lange Transportzeiten und Probeentnahmen an zu späten Zeitpunkten nach Beginn der Erkrankung die wichtigsten Ursachen für die negativen Ergebnisse gewesen sind. Besonders die Probeentnahme zum richtigen Zeitpunkt nach Krankheitsbeginn schien von großer Bedeutung für das Anzüchtungsergebnis gewesen zu sein. Aus der Influenzadiagnostik beim Menschen ist bekannt, daß innerhalb von etwa 2 Tagen nach Beginn der Influenza am sichersten eine Virusanzüchtung gelingt. Die große Labilität der Influenzaviren gegenüber extremen Temperaturschwankungen (Auftauen und Einfrieren, starke Erwärmung) und gegen proteolytische Enzyme (TIMM, 1964) mag ein weiterer Grund für negative Ergebnisse gewesen sein. Ein Teil der Nasentupferproben war so stark bakteriell verunreinigt, daß trotz Einsatzes von Antibiotika manchmal eine Virusanzüchtung schon deshalb nicht möglich war, daß die Hühnerembryonen infolge der starken Bakterienbesiedelung des Inokulums frühzeitig abstarben. Aber bakterieneigene Enzyme u.a. könnten ebenfalls für das Nichtangehen der Virusinfektion verantwortlich sein.

Es ist deshalb anzunehmen, daß die im Winter 1981/82 in Schleswig-Holstein beobachtete und teilweise durch Virusisolierung belegte epidemieartige Ausbreitung respiratorischer Erkrankungen bei Schweinen durch Influenzaviren bedingt war. Eine zusätzliche serologische Diagnostik konnte nicht durchgeführt werden, weil es praktisch nie gelang, Serumpaare von erkrankten Schweinen zu erhalten.

Die eigenen 12 Virusisolate erwiesen sich in einer ersten Grobtypisierung als Influenza A-Viren, die ausnahmslos mit dem aktuellen Prototyp der Schweineinfluenzaviren, A/New Jersey/8/76 (H1N1) verwandt waren. Hinweise auf Antigene von Influenza A-Viren des Menschen (z.B. des Subtyps H3N2) oder Influenza C-Viren, die in China isoliert wurden (YUANJI, G. et al., 1982) konnten nicht gefunden werden.

Die weiteren Anstrengungen zur serologischen Charakterisierung des Haemagglutinins der Influenzaviren aus Schweinen wurden in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der heute allgemein üblichen Praxis ausschließlich mit von Frettchen stammenden Antikörpern im Haemagglutinationshemmtest bzw. mit Kaninchenantikörpern gegen die Rekombinante X 54 im Neuraminidasehemmtest durchgeführt. Eine weitergehende Charakterisierung der Viren mit molekularbiologischen Methoden wurde nicht angestrebt. Sie könnte Gegenstand einer weiteren Arbeit sein.

Bei den von Frettchen stammenden Antikörpern handelte es sich um Seren, die nach intranasaler Infektion und kurzdauernder fieberhafter Erkrankung der Tiere gewonnen worden waren. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen eine deutliche Verwandtschaft der Isolate mit dem Prototyp A/New Jersey/8/76. Es bestanden jedoch klare Unterschiede im Haemagglutinin zwischen den Isolaten und dem Prototyp, so daß von einer Identität nicht gesprochen werden kann. Diese Differenzen werden als Beweis für eine Variation des Haemagglutinins im Sinne einer Antigendrift gewertet. Zu derselben Schlußfolgerung kamen auch OTTIS et al. (1981) und WITTE et al. (1981).

Die zusätzlich von OTTIS et al. (1981) beschriebenen Kreuzreaktionen mit anderen Influenza A-Viren, die nicht zu den Schweineinfluenzaviren gehören, können nicht bestätigt werden. Sie müssen mit Vorsicht gewertet werden, denn sie stammen aus einem HAH-Kreuztest, der unter Benutzung von Antikörpern ausgeführt

wurde, die von verschiedenen Tierspecies stammten (Frettchen, Huhn, Ziege). Die so gewonnenen Ergebnisse sind weder untereinander noch mit Ergebnissen anderer Autoren vergleichbar.

Es ist bekannt, daß es im Interesse einer exakten serologischen Typisierung der Haemagglutinine von Influenzaviren besonders darauf ankommt, Antiseren mit einem möglichst hohen Anteil an stammspezifischen Antikörpern zu benutzen. In der Praxis der Typisierung der Haemagglutinine von Influenzavirusisolaten hat sich die Benutzung von postinfektionellen Frettchenserinen durchgesetzt, weil diese Seren einen besonders hohen Anteil an stammspezifischen und einen sehr niedrigen Anteil an kreuzreagierenden Antikörpern enthalten. Im Gegensatz dazu ist in Seren von Ziegen, Hühnern oder Kaninchen der Anteil kreuzreagierender Antikörper sehr hoch. Setzt man einen Kreuztest mit Seren von Frettchen und anderen Species an, kann es zu unerwünschten und die Ergebnisse verfälschenden Kreuzreaktionen kommen, die eine genaue Typisierung unmöglich machen. Im Rahmen der Influenzaüberwachung beim Menschen werden daher nur Typisierungsergebnisse bewertet, die mit Frettchenserinen erzielt wurden.

Die Typisierung des zweiten Hüllantigens der Influenza-Viren, der Neuraminidase, wird leider wesentlich seltener als die des Haemagglutinins durchgeführt, weil sie eine komplizierte Untersuchungstechnik und die Verfügbarkeit von Rekombinanten voraussetzt, die nur die Neuraminidase des interessierenden Virus besitzen. Beispielsweise wird die Neuraminidase in den neueren Arbeiten nach Wiederauftreten des Schweineinfluenzavirus in der Bundesrepublik Deutschland mit Ausnahme einer kurzen Notiz bei OTTIS et al. (1981) überhaupt nicht erwähnt. Das ist zu bedauern, weil die antigenen Eigenschaften der Neuraminidase für die Epidemiologie der Influenza ebenfalls von großer Bedeutung sind (KILBOURNE et al., 1968; BUCHER u. PALESE, 1975). Eine Variation der Neuraminidase kann zum entscheidenden Faktor für den Umfang und die Schwere von Epidemien werden, wie Untersu-

chungen von WERNER et al. (1975) und LANGE et al. (1976) anläßlich des Auftretens des damals neuen Subtyps H3N2 beim Menschen gezeigt haben. Während damals die Neuraminidase des ersten Prototyps des neuen Subtyps, A/Hongkong/1/68, im Winter 1968/69 der des vorhergehenden Subtyps H2N2 entsprach und durch in der Bevölkerung vorhandene Antikörper neutralisiert werden konnte, hatte sie sich bis zum Winter 1969/70 drastisch verändert, konnte nicht mehr neutralisiert werden und war die Ursache für den sehr schweren Verlauf der Influenzaepidemie im Winter 1969/70.

Die serologische Charakterisierung der Neuraminidase der eigenen Schweineinfluenzaviren wurde mit der von der WHO empfohlenen Methode des Neuraminidasehemmtests nach WARREN (1959) und AMINOFF (1961) durchgeführt. Voraussetzung dafür ist wie oben ausgeführt, daß eine Rekombinante des als Prototyp benutzten Virusstammes, hier des Stammes A/New Jersey/8/76, mit einem fremden Influenzavirus (meist ein Pferdeinfluenzavirus) vorhanden ist, die nur die Neuraminidase des interessierenden Prototyps besitzt. Die Benutzung des nichtrekombinierten Originalvirus würde wegen der Möglichkeit einer sterischen Inhibition durch Antikörper gegen das Haemagglutinin zu nicht verwertbaren Ergebnissen führen.

Prinzip der serologischen Charakterisierung der Neuraminidase ist die Hemmung der Spaltung von in einem als Fetuin bezeichneten Substrat enthaltener Neuraminsäure durch die Neuraminidase des zu untersuchenden Virusstammes durch entsprechende Antikörper. Diese Hemmung ist mit homologen Antikörpern am vollständigsten. Je weiter ein Virus von dem Prototyp durch Drift entfernt ist, um so geringer ist der Grad der Hemmung (ausgedrückt im Hemmtiter des Antikörpers) seiner Neuraminidase durch den Antikörper gegen die Neuraminidase des Prototyps. Der Grad der Hemmung der Neuraminidaseaktivität der verschiedenen Isolate durch einen Antikörper gegen die Neuraminidase des Prototyps wird als Maß für die Verwandtschaft zwischen Prototyp und Isolat gewertet. Influenzaviren verschiedener Sub-

typen zeigen keine Kreuzreaktionen ihrer Neuraminidasen im Neuraminidasehemmtest.

Bei den hier beschriebenen Untersuchungen zeigte sich, daß die Neuraminidase der neu isolierten Schweineinfluenzaviren zwar mit der des Prototyps A/New Jersey/8/76 kreuzreagierte, aber deutliche Unterschiede in der Hemmbarkeit der einzelnen Stämme bestanden. Wenn man die allgemein übliche Bewertung von Neuraminidasehemmtests anwendet, die eine Differenz von mindestens 25 % gegenüber dem homologen Stamm voraussetzt, dann zeigten bis auf einen alle untersuchten Stämme eine signifikante Differenz gegenüber A/New Jersey/8/76. Dieser Befund ist als Beweis für eine Drift der Neuraminidase der zur Zeit zirkulierenden Schweineinfluenzaviren anzusehen.

Die Untersuchungen zeigen also, daß die in den Schweinebeständen umlaufenden Virusstämme nicht mit dem Prototyp A/New Jersey/8/76 identisch sind, sondern in beiden Hüllantigenen deutliche Differenzen gegenüber diesem aufweisen. Nach der allgemein akzeptierten Interpretation derartiger Befunde muß angenommen werden, daß diese Virusstämme gegenüber dem Prototyp eine unterschiedlich weitgehende Variation ihrer Hüllantigene im Sinne einer Antigendrift durchgemacht haben. Nicht beantwortet werden kann die Frage, ob die Viren bereits in dieser Driftstufe standen, als sie in Deutschland verbreitet wurden, oder ob die Variation hier stattgefunden hat. Da die Antigendrift bei Influenzaviren des Menschen als lokales, durch in der Population vorhandene Antikörper verursachtes Ereignis angesehen wird, müßte man annehmen, daß die Variation durch Selektion in Schweinen der Bundesrepublik Deutschland erfolgte. Es wäre interessant zu prüfen, inwieweit die zur Zeit in den USA zirkulierenden Schweineinfluenzaviren ebenfalls eine Drift durchgemacht haben.

Wie die Schweineinfluenza in die Bundesrepublik Deutschland eingeschleppt wurde, warum sie gerade jetzt wieder auftritt, und wie das Virus sich in der Bundesrepublik ausgebreitet hat,

ist ebenfalls unklar. Darüber können nur Vermutungen angestellt werden. Da die Influenza der Schweine vor ihrem seuchenhaften Auftreten in der Bundesrepublik Deutschland in Italien, Frankreich, Belgien und den Niederlanden aufgetreten war, liegt die Vermutung nahe, daß das Virus aus diesen Ländern zu uns gelangte. Schweineaufkäufe aus diesen Ländern könnten zum Teil für die Einschleppung verantwortlich sein, da infizierte Schweine bis zu drei Monaten nach der Infektion Virusträger sein und andere Schweine infizieren können (BLASKOVIC et al., 1970b). Wie die Viren nach Europa gelangt sind, ist ebenfalls offen. Vielleicht sind hierfür die intensiven Handels- und Militärbeziehungen zwischen den USA und Westeuropa verantwortlich. Die erneute Ausbreitung der Schweineinfluenza in Europa begann in demselben Jahr, in dem in den USA die durch Schweineinfluenzaviren verursachte Erkrankung der Soldaten in Fort Dix auftrat. So könnte die Einschleppung der Erkrankung auch durch infizierte Menschen erfolgt sein. Auffälligerweise scheint das Wiederauftreten der Schweineinfluenza in Europa mit einer Phase des Rückganges der Schweineinfluenza in den USA zusammenzufallen (WHO, 1983).

Ob es in den Ländern des Ostblocks Schweineinfluenza gibt, ist unbekannt.

Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß von wildlebenden Enten in Amerika, Kanada (HINSHAW et al., 1978b), Hongkong (BUTTERFIELD et al., 1978) und in der Bundesrepublik Deutschland (OTTIS u. BACHMANN, 1980) Influenzaviren isoliert wurden, die eine enge Antigenverwandtschaft mit dem Schweineinfluenzavirus aufwiesen. OTTIS u. BACHMANN stellten zusätzlich eine enge Verwandtschaft der Hüllantigene zwischen ihren Isolaten und den Stämmen aus Kanada fest. Es gelang auch, mit aus Enten stammenden Viren Ferkel zu infizieren. Die Infektion ging zudem spontan auf Kontakttiere über. Allerdings wurden bei den infizierten Tieren nur milde klinische Symptome beobachtet. Eine Antikörperproduktion konnte nicht nachgewiesen werden.

PENSAERT et al. (1981) äußerten die Vermutung, daß ein Influenzavirus, das bei Vögeln persistiert, die "Speciesbarriere" überbrückt habe und Infektionen bei Säugetieren verursachen könne. Anlaß zu dieser Vermutung war die enge Antigenverwandtschaft zwischen Virusstämmen, die von wildlebenden Enten und erkrankten Schweinen in Belgien isoliert werden konnten. Diese Virusstämme zeigten keine Kreuzreaktionen mit A/New Jersey/8/76. Es ist unklar, wo diese Viren einzuordnen sind.

Nach Einschleppung des Schweineinfluenzavirus in die Bundesrepublik Deutschland dürfte der wichtigste Verbreitungsweg aber die direkte aerogene Übertragung des Virus von Bestand zu Bestand sein. Die modernen Schweinehaltungsmethoden mit der hohen Belegungsdichte im Bestand und die übliche Zwangsbe- und entlüftung der Stallgebäude tragen wesentlich zur Ausbreitung der Infektion innerhalb und außerhalb der Bestände bei. Ausgeschiedenes Virus kann möglicherweise durch Lüftungsanlagen in die Außenwelt gelangen. Ähnliche Überlegungen stellten auch WITTE et al. (1981) an. Ob einheimische Wildvögel für die Übertragung des Virus in neue Bestände verantwortlich gemacht werden können, ist unklar. Ebenso unklar ist, ob der Mensch als Zwischenträger der Schweineinfluenzaviren eine Bedeutung haben könnte.

In den untersuchten Schweinebeständen entsprach das klinische Bild der respiratorischen Erkrankungen den Beschreibungen aus den USA und neuerdings aus Frankreich, Italien und anderen Ländern. Seit den Zeiten von DORSET et al. (1922) und SHOPE (1931a) hat sich demnach die Schweineinfluenza klinisch nicht verändert.

Auch in den Beständen in Schleswig-Holstein setzten die Erkrankungen meist schlagartig ein, die Tiere hatten hohes Fieber, husteten, waren apathisch und verweigerten die Futteraufnahme. In den Ferkelerzeugerbetrieben wurden zusätzlich Aborte hochtragender Sauen sowie eine erhöhte Umrauschquote der Sauen festgestellt. Die Mortalität der Influenza lag unter 1 %, die

Morbidität war sehr hoch und erreichte in befallenen Beständen bis zu 100 %.

Die wirtschaftlichen Verluste der Schweineinfluenza sind trotz der geringen Mortalität bedeutend. Die Gründe dafür liegen darin, daß die Tiere während der ca. zwei Wochen dauernden Erkrankung an Gewicht verlieren bzw. in ihrer geplanten Gewichtszunahme zurückbleiben. Zum Ausgleich dieses Gewichtsverlustes müssen zusätzliche Fütterungs- und Haltungskosten aufgewandt werden. Im Jahre 1978 sind auf diese Weise allein in den USA Kosten von 140 Millionen Dollar entstanden.

Diese Summe ergibt sich, wenn man zugrunde legt, daß im Mittel 25 % der Schweinepopulation der USA, das sind 20 Millionen Tiere, an Influenza erkranken. Die Schweinemäster müssen pro Tag 50 bis 60 Cents investieren, um ein Schwein in 180 Tagen auf ein Schlachtgewicht von 100 kg zu bringen. Dies bedeutet für die zusätzlichen zwei Wochen Extrakosten für Fütterung und Haltung von 7 Dollar pro Tier. Umgerechnet auf 20 Millionen Tiere, die erwartungsgemäß an Influenza erkranken, ergibt sich eine jährliche Mehrbelastung von 140 Millionen Dollar (EASTERDAY, 1980b).

In der Bundesrepublik Deutschland muß ähnlich wie in den USA ebenfalls mit der Erkrankung von etwa 25 % der Schweine an Influenza gerechnet werden. Bei einem Schweinebestand von etwa 20 Millionen Tieren ergibt sich daraus ein wirtschaftlicher Verlust durch zusätzliche Futterkosten von etwa 70 Millionen DM, wenn man pro Tag und Tier mit Futter- und Haltungskosten von 1,-- DM und einer Krankheitsdauer von 14 Tagen rechnet.

Die durch die Influenza bedingten niedrigen Geburtenraten der Sauen sowie die Verluste durch Todesfälle bei Ferkeln sind bei diesen Rechnungen noch nicht berücksichtigt. Schlechtere Zuchterfolge müssen jedoch ebenfalls als wichtige Kostenfaktoren bewertet werden.

Aufgrund der beschriebenen wirtschaftlichen Verluste durch die Schweineinfluenza ist eine Prophylaxe durch aktive Immunisierung der Schweine zu diskutieren. Die aktive Immunisierung ist die einzige Möglichkeit der Prophylaxe der Schweineinfluenza. In der Vergangenheit sind mehrere Impfstoffe entwickelt und erprobt worden. Die Literaturangaben zeigen, daß Schweine durch Impfung gegen Influenza geschützt werden können (EASTERDAY et al., 1977, PIRTLE, 1977). In den USA wurden während der Impfkampagne gegen Schweineinfluenza beim Menschen in Zusammenhang mit den erwähnten Erkrankungen in Fort Dix von vier verschiedenen Herstellern Impfstoffe angeboten (BROSTOFF u. WHITE, 1982). Sie wären auch bei Schweinen einsetzbar.

Trotz der gezeigten Möglichkeiten der Impfprophylaxe ist die Einführung der Impfung bisher gescheitert. Hauptursache dafür dürften die zu erwartenden hohen Kosten der Impfung sein. Auch in der Bundesrepublik Deutschland könnten derzeit die Kosten für eine aktive Immunisierung des gesamten Schweinebestandes die Verluste durch die Schweineinfluenza übersteigen. Ein zusätzliches Problem könnte sich daraus ergeben, daß die erforderliche Zahl der Impfdosen für eine Immunisierung aller Schweine in der Bundesrepublik Deutschland kaum hergestellt werden kann. Die hohen Kosten der Impfstoffproduktion dürften für Impfstoffproduzenten nur geringe Gewinne erwarten lassen.

Andererseits ist die tierärztliche Versorgung von erkrankten oder gefährdeten Beständen sehr problematisch. Eine Therapie virusinfizierter und erkrankter Tiere mit gegen die Virusinfektion gerichteten Chemotherapeutika ist derzeit nicht möglich. Erst in späteren Krankheitsstadien ist der Einsatz von Antibiotika gegen bakterielle Sekundärinfektionen sinnvoll. So bleibt nur die Möglichkeit einer symptomatischen Behandlung, die angesichts der großen Tierzahlen kaum genutzt wird.

Nur durch Impfung wäre auch eine permanente oder langdauernde Infektion von Schweinebeständen, die ihrerseits Infektions-

quellen für die Nachzucht und andere Bestände sein können, zu verhindern. Der regelmäßigen Stalldesinfektion in Zuchtbetrieben besonders nach Ablauf einer Influenzainfektion ist angesichts der entstehenden Virusträgerschaft einiger Tiere und der Möglichkeit der Übertragung der Influenzaviren durch andere Tierspecies wenig Erfolgsaussicht beizumessen. Dagegen ist die Desinfektion geräumter Mastbestände vor der Neubesetzung zu empfehlen.

Wegen der bisher nicht genutzten Möglichkeit der Prophylaxe und Bekämpfung muß damit gerechnet werden, daß sich die Schweineinfluenza angesichts der hohen Populationsdichte und des raschen Wechsels der Mastbestände ungehindert weiter ausbreiten wird. Dafür sprechen auch die Beobachtungen von BLASKOVIC et al. (1970b), HINSHAW et al. (1978a) und NAKAMURA et al. (1972). Aus ihren Daten muß geschlossen werden, daß das Influenzavirus kontinuierlich in den Schweinepopulationen präsent ist bzw. daß die Schweine gesunde Virusträger werden und als nicht erkennbare Infektionsquelle für andere Schweine dienen können.

Von großer Bedeutung für die Epidemiologie der Influenza bei Schweinen und Menschen könnte die Tatsache sein, daß zusätzlich zu den Antikörpern gegen Schweineinfluenzaviren in den Seren von Schlachtschweinen auch Antikörper gegen humane Influenza A-Viren des Subtyps H3N2 nachgewiesen wurden. Diese Beobachtung, die mit Befunden anderer Autoren (STYK et al., 1971a; HARKENESS et al., 1972; Mc FERRAN et al., 1972; SCHILD et al., 1972; KUNDIN u. EASTERDAY, 1972; SHORTRIDGE et al., 1977, 1979; HINSHAW et al., 1978a; SHORTRIDGE u. WEBSTER, 1979; TUMOVA et al., 1980) übereinstimmt, weist darauf hin, daß in den letzten Jahren die Schweinebestände in der Bundesrepublik Deutschland ständig mit Influenzaviren des Subtyps H3N2 infiziert waren.

Da die Schlachtschweine nur ein sehr begrenztes Leben haben, müssen die humanen H3N2-Viren ständig in den Schweinebeständen umlaufen. So ist anzunehmen, daß die Schweine seit Jahren Reservoir für Influenzaviren des Menschen sind. Ein weiterer Be-

weis für die Richtigkeit dieser Annahme ist aus einer Arbeit von SHORTRIDGE et al. (1977) zu entnehmen, die in Schweinebeständen in Hongkong noch in den späten 70er Jahren ein H3N2-Virus isolieren konnten, das dem Stamm A/Hongkong/1/68 sehr nahe stand. Dieser Stamm war 1968/69 der erste Prototyp des damals neu auftretenden Subtyps H3N2. Er verschwand aus den menschlichen Populationen um 1971. Daß er beim Schwein, einer normalerweise in der Hand des Menschen außerordentlich kurzlebigen Species, über mehrere Jahre persistieren konnte, ist ein bisher zu wenig beachtetes Phänomen.

Der Anteil der positiv reagierenden Seren muß seit dem Auftreten der H3N2-Viren beim Menschen in den Wintern 1968/69 und 1969/70 in den Schweinebeständen zugenommen haben. Hatte BRACK (1972) in Schweineseren aus den Wintern 1968/69 und 1969/70 noch in 2 bzw. 6 % Antikörper gegen H3N2-Viren nachgewiesen, so wurden in den eigenen Untersuchungen in Seren von Schlachtschweinen aus den Jahren 1978, 1979, 1980 und 1981 in Niedersachsen zwischen 15 und 50 % und in Schleswig-Holstein um 13 % positive Reaktionen ermittelt. Dabei ist bemerkenswert, daß der Anteil von Antikörpern gegen die frühere Variante A/Victoria/3/75 1978 größer war als gegen die spätere Variante A/Texas/1/77. In den folgenden Jahren überwogen die Antikörper gegen A/Texas/1/77.

Es muß nun abgewartet werden, ob die Schweineinfluenzaviren die humanen Stämme aus den Schweinepopulationen verdrängen, oder ob beide weiterhin parallel zirkulieren. In den USA hatten humane Influenzastämme nie so große Bedeutung in Schweinebeständen wie sie hier festgestellt wurde.

Durch das Hinzutreten der Schweineinfluenzaviren wurde bei uns die Influenzasituation bei Schweinen kompliziert. Besonders wichtig ist, daß ein Teil der untersuchten Schweine Antikörper sowohl gegen humane Stämme als auch gegen Schweineinfluenzaviren besaßen. Diese Tiere wurden entweder nacheinander mit

beiden Viren infiziert, oder sie haben eine Doppelinfektion mit beiden Viren zur gleichen Zeit durchgemacht. Obwohl der erstere Verlauf der Infektionen wahrscheinlicher sein dürfte, kann doch die Möglichkeit der gleichzeitigen Infektion mit verschiedenen Influenza A-Viren nicht ausgeschlossen werden. Diese allgemein gefürchtete Doppelinfektion stellt eine Gefahr für Mensch und Tier dar. Bei einer gleichzeitigen Infektion mit verschiedenen Influenza A-Viren könnte durch Austausch von Gensegmenten (genetische Rekombination oder Reassortment) ein neuer Subtyp der Influenza A-Viren entstehen. Die aus einer Rekombination hervorgehenden Nachkommen können gegenüber den Elternviren veränderte Oberflächenantigene besitzen, die für die Immunsysteme der betroffenen Populationen unbekannt und daher nicht neutralisierbar wären. Tatsächlich ist die Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland derzeit weitgehend frei von Antikörpern gegen Schweineinfluenzaviren, wenn man von solchen Personen absieht, die die Pandemie von 1918/19 miterlebt haben oder direkten Kontakt mit Schweinen haben (LANGE, 1976). Kommt zum Austausch der Hüllantigene eine gesteigerte Pathogenität hinzu, könnte eine neue Pandemie entstehen.

Auch die Befürchtung, daß Schweineinfluenzaviren auf Menschen übertragen werden und Erkrankungen verursachen können, ist nicht neu. Sie muß seit einiger Zeit als berechtigt angesehen werden, weil in einer Reihe von Einzelbeobachtungen Infektionen mit Schweineinfluenzaviren bei Menschen nachgewiesen wurden (SMITH et al., 1976; O'BRIAN et al., 1977; HODDER et al., 1977; EASTERDAY, 1980a; DOWDLE u. HITTWICH, 1977). Über diese Fälle ist in der Einleitung ausführlich berichtet worden. In einem Fall gelang der Nachweis von in ihren Hüllantigenen und in den RNS-Segmenten identischen Viren bei Mensch und Schwein (HINSHAW et al., 1978a).

Unvergessen ist, daß die große Pandemie von 1918/19, die beim Menschen zu ungefähr 20 Millionen Todesfällen geführt haben

soll (KILBOURNE, 1975b), wahrscheinlich durch ein Schweineinfluenzavirus verursacht wurde, oder die gleichzeitig auftretende Schweineinfluenza durch den Erreger der Pandemie beim Menschen. In späteren vergleichenden serologischen Untersuchungen wiesen DAVENPORT et al. (1953) und FRANCIS u. MAGILL (1953) eine enge Antigenverwandtschaft der von Schweinen und Menschen isolierten Virusstämme nach. Unabhängig davon, ob das Virus von Menschen oder vom Schwein stammte, besitzt es offensichtlich die Fähigkeit, beide Species zu infizieren und in ihnen Erkrankungen hervorzurufen. Der beste Beweis dafür ist der Aufsehen erregende Zwischenfall in Fort Dix, New Jersey, im Jahre 1976. Dort waren während einer Influenza-Epidemie ca. 500 Soldaten an einer durch ein Schweineinfluenzavirus verursachten Influenza erkrankt. Mehrere Isolate des Subtyps Hsw1N1 konnten von erkrankten Soldaten gewonnen werden (GOLDFIELD et al., 1977).

Diese Beobachtung und die Erinnerung an die Geschehnisse von 1918/19 alarmierten die nordamerikanische Öffentlichkeit und die Welt. Die Furcht vor einer neuen Pandemie und die Chance, zum ersten Mal in der Geschichte der Influenza des Menschen eine Pandemie verhindern zu können, waren Anlaß für eine wohl einmalige, vom damaligen Präsidenten der USA inaugurierte Impfkampagne in den USA. Möglicherweise ist es nur dem Umstand, daß der Virusstamm nicht die erforderliche Virulenz besaß, zu verdanken, daß nicht doch eine mit den Ereignissen von 1918/19 vergleichbare Pandemie von Fort Dix ihren Ausgang nahm. Die Impfung wäre dann wahrscheinlich zu spät gekommen.

Angesichts dieser Sachlage könnte das Ereignis einer genetischen Rekombination zwischen H3N2-Viren des Menschen, die immer noch eine für kleine Epidemien ausreichende Pathogenität für den Menschen besitzen, und dem Schweineinfluenzavirus katastrophale Folgen haben.

Glücklicherweise gibt es weder aus den USA noch aus den europäischen Ländern, in denen die Schweineinfluenza wieder aufgetreten ist, einen Hinweis auf eine solche Rekombination. Besonders in den nordamerikanischen Schweinebeständen, in denen allerdings die humanen Influenzaviren nie die große Rolle wie in Europa gespielt haben, hätte seit Jahren die Möglichkeit zur Rekombination bestanden. So sind möglicherweise weitere Faktoren notwendig, um eine Rekombination erfolgreich werden zu lassen; das Ereignis einer erfolgreichen Rekombination scheint extrem selten zu sein. Die eigenen Untersuchungen erbrachten bisher ebenfalls keinen Hinweis auf eine Rekombination. Weder die isolierten Schweineinfluenzaviren noch die aus den letzten Wintern stammenden Influenza-Isolate vom Menschen waren in dieser Hinsicht auffällig. In Seren von Blutspendern, allerdings aus dem großstädtischen Bereich von Berlin (West), konnten Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren nur in einem von 200 Seren gefunden werden. In der Bevölkerung vorkommende Antikörper gegen diese Viren sind Altersgruppen zuzuordnen, die die Pandemie von 1918/19 miterlebt haben müssen.

Dennoch läßt die Tatsache, daß die Schweineinfluenza in der Welt weit verbreitet ist und sich in den letzten Jahren auch wieder in Europa ausgebreitet hat, die Forderung begründet erscheinen, die Entwicklung der Schweineinfluenza in Zukunft mit besonderer Aufmerksamkeit zu verfolgen. Besonders dringlich scheint diese Forderung auch zu sein, weil Menschen durch Schweineinfluenzaviren oder Rekombinanten gefährdet werden könnten. Deshalb sollten die Schweinebestände in die von den nationalen Influenzazentren der WHO durchgeführte weltweite Influenzaüberwachung einbezogen werden.

Aus dieser Betrachtungsweise könnte man aber auch ein zusätzliches Argument für eine aktive Immunisierung der Schweinebestände gegen die Schweineinfluenza gewinnen. Durch Impfung der Schweine könnte eine Doppelinfektion oder eine Rekombination zwischen Virusstämmen des Schweines und des Menschen verhindert

werden. Die Immunisierung der Schweine würde sich einfacher gestalten als die der Menschen, weil die Schweineinfluenzaviren seltener Veränderungen im Sinne einer Antigendrift zu unterliegen scheinen als die Influenzaviren des Menschen. Impfstoffe gegen Influenzaviren des Menschen müssen nahezu jährlich neu formuliert werden, um sie den vielfältigen Veränderungen anzupassen. Zudem ist eine Immunisierung der gesamten Bevölkerung aus Kostengründen und wegen der geringen Zahl von zur Verfügung stehenden Impfstoffdosen praktisch undurchführbar.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In serologischen und virologischen Untersuchungen wurde versucht, Daten zur epidemiologischen Bedeutung der Schweineinfluenza in Norddeutschland zu gewinnen.

Aus Schweinebeständen Schleswig-Holsteins mit influenzaähnlichen respiratorischen Erkrankungen wurden im Winter 1981/82 insgesamt 12 Influenzavirusstämme isoliert. Diese erwiesen sich in ihren Hüllantigenen Haemagglutinin und Neuraminidase als verwandt mit dem Schweineinfluenzavirus A/New Jersey/8/76. Sie zeigten jedoch in der Feintypisierung in beiden Hüllantigenen deutliche Differenzen gegenüber dem Prototyp, die für eine Antigendrift sprechen.

Serologische Untersuchungen an insgesamt 1535 Seren von Schlachtschweinen aus den Jahren 1978 bis 1981 aus Niedersachsen und Schleswig-Holstein zeigten, daß ab 1981 die Schweineinfluenzaviren in Norddeutschland weit verbreitet sind. Während bis 1980 die Seren frei von Antikörpern gegen Schweineinfluenzaviren waren, hatten im Jahre 1981 42 % der Seren aus Niedersachsen und 16 % der Seren aus Schleswig-Holstein Antikörper gegen A/New Jersey/8/76 und ein eigenes Isolat.

Zusätzlich wurden die Schweineseren auf Antikörper gegen Influenza A-Viren des Menschen untersucht. Gegen Viren des Subtyps H1N1 (A/Brazil/11/78) wurden keine Antikörper nachgewiesen. Im Gegensatz dazu enthielten 11-51 % der Schweineseren Antikörper gegen Viren des Subtyps H3N2 (A/Victoria/3/75 bzw. A/Texas/1/77).

Je 100 Seren von Blutspendern aus Berlin (West) aus den Jahren 1980 und 1981 wurden ferner auf Antikörper gegen Schweineinfluenzaviren untersucht. Nur 1 Serum aus dem Jahre 1980 enthielt Antikörper gegen A/New Jersey/8/76.

Die Bedeutung der Befunde für die Epidemiologie der Schweineinfluenza und für die Influenzaüberwachung beim Menschen wird diskutiert. Dabei werden mögliche Gefahren für den Menschen

besonders berücksichtigt, die aus dem gleichzeitigen Vorkommen von Influenzaviren des Menschen und der Schweine in Schweinepopulationen ausgehen könnten.

Möglichkeiten der Prophylaxe werden unter Beachtung der wirtschaftlichen Bedeutung der Schweineinfluenza für die Landwirtschaft der Bundesrepublik Deutschland besprochen.

SUMMARY

Serological and virological investigations were carried out to determine the epidemiological significance of the swine influenza in Northern Germany.

A total of 12 influenza virus strains were isolated in the winter of 1981/82 from cases of influenza - like respiratory infections amongst swine herds in Schleswig-Holstein. The surface antigens, hemagglutinin and neuraminidase, of these strains were related to the swine influenza virus A/New Jersey 8/76. However, detailed analysis of the strains revealed clear differences against the prototype suggesting an antigenic drift.

Serological investigation of a total of 1535 sera from pigs slaughtered during 1978 to 1981 in Lower Saxony and Schleswig-Holstein established that swine influenza is widespread in Northern Germany since 1981. All sera till 1980 were devoid of antibodies against swine influenza, whereas in 1981, 42 % of the sera from Lower Saxony and 16 % of the sera from Schleswig-Holstein showed antibodies against A/New Jersey/8/76 and one of our own isolates.

Sera were also tested for antibodies against influenza A viruses of the humans. No antibodies were detected against the viruses of the H1N1 subtype (A/Brazil/11/78). In contrast, 11-51 % of the swine sera possessed antibodies against the viruses of the subtype H3N2 (A/Victoria/3/75 or A/Texas/1/77).

One hundred sera each collected in 1980 and 1981 from West Berlin blood donors were further tested for antibodies against swine influenza. Only one serum from 1980 had antibodies against A/New Jersey/8/76.

The significance of the results for the epidemiology of the swine influenza is discussed. Particular attention is paid to the possible danger for humans which can arise as a result of simultaneous incidence of influenza viruses of man and swine occurring in swine population.

The possibility of prophylaxis is discussed from the aspect of the significance of swine influenza for the agriculture of the Federal Republic of Germany.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- AMINOFF, D. (1961): Methods for the quantitative estimation of N-acetyl-neuraminic acid and their application to hydrolysates of sialomucoids.
Biochem. J. 81, 384-392
- ANDREWES, C.H., P.P. LAIDLAW u. W. SMITH (1935): Influenza: Observations on the recovery of virus from man and on the antibody content of human serum.
Brit. J. Exp. Path. 16, 566-582
- ARCHETTI, I. u. F.L. HORSFALL jr. (1950): Persistent antigenic variation of influenza A viruses after incomplete neutralisation in ovo with heterologous immune serum.
J. Exp. Med. 92, 441-462
- AYMARD, M., M. BRIGAUD, C. CHASTEL, M. FONTAINE, J.P. TILLON u. P. VANNIER (1980): Comparaison de l'immunité sérique anti influenza A de diverses populations humaines et des porcs.
Comp. Immunol. Microbiol. infect. Dis. 3, 111-119
- BEVERIDGE, W.I.B. (1975): The origin of influenza pandemics.
WHO Chronicle 29, 471-473
- BEVERIDGE, W.I.B. (1977): Influenza: The last great plague.
Heinemann Educational Books Ltd., London
- BIBRACK, B. (1972): Vergleichende serologische Untersuchungen über das Vorkommen von Schweineinfluenza- und Influenza A2/Hongkong-Infektionen bei Schweinen in Bayern.
Zbl. Vet. Med. B 19, 397-405
- BIRONT, P., G. MEULEMANS, G. CHARLIER u. F. CASTRIJCK (1980): Isolatie bij mestvarkens van een influenza A virus verwant met de New Jersey-stam (Hsw1).
Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift 49, 8-11
- BLAKEMORE, F. u. A.W. GLEDHILL (1941): Some observations on an outbreak of swine influenza in England.
Vet. Rec. 53, 227-230
- BLAKEMORE, F., A.W. GLEDHILL, R.E. GLOVER u. E.L. TAYLOR (1941): Discussion on swine influenza in the British Isles.
Proc. Roy. Soc. Med. 34, 611
- BLASKOVIC, D., V. RATHOVA, R. SKODA, D. KOCISKOVA u. M.M. KAPLAN (1970a): Experimental infection of weanling pigs with A/Swine influenza virus. 1. Epidemiology and serology response.
Bull. Wld. Hlth. Org. 42, 757-765

- BLASKOVIC, D., O. JAMRICOVA, V. RATHOVA, D. KOCISKOVA
u. M.M. KAPLAN (1970b): Experimental infection of weanling
pigs with A/Swine influenza virus. 2. The shedding of
virus by infected animals.
Bull. Wld. Hlth. Org. 42, 767-770
- BLASKOVIC, D., V. RATHOVA, D. KOCISKOVA, O. JAMRICOVA,
E. SADECKY u. M.M. KAPLAN (1970c): Experimental infection
of weanling pigs with A/Swine influenza virus. 3. Immunity
in piglets farrowed by antibody-bearing dams experimentally
infected a year earlier.
Bull. Wld. Hlth. Org. 42, 771-777
- BÜHM, P., S. DANBERAND u. L. BAUMEISTER (1954): Über Neuramin-
säure und ihre Bestimmung im Serum.
Klin. Wschr. 32, 289-291
- BOSCH, F.X., W. GARTEN, H.D. KLENK u. R. ROTT (1981): Proteo-
lytic cleavage of influenza virus hemagglutinins: Primary
structure of the connecting peptide between HA1 und HA2
determines proteolytic cleavability and pathogenicity of
avian influenza virus.
Virology 113, 725-735
- BUCHER, D. u. P. PALESE (1975): The biologically active
proteins of influenza virus: Neuraminidase.
in: E.D. KILBOURNE (Hrsg.): Influenza viruses and influenza.
Academic Press, New York, 84-124
- BUTTERFELD, W.K., C.H. CAMPBELL, R.G. WEBSTER u. K.F. SHORT-
RIDGE (1978): Identification of swine influenza virus
(Hsw1N1) isolated from a duck in Hong Kong.
J. Infect. Dis. 138, 686-689
- CHOPPIN, P.W. u. R.W. COMPANS (1975): The structure of
influenza virus.
in: E.D. KILBOURNE (Hrsg.): Influenza viruses and influenza,
Academic Press, N.Y., 15-52
- CHOPPIN, P.W. u. A. SCHEID (1980): The role of viral glyco-
proteins in adsorption, penetration and pathogenicity
of viruses.
Rev. Infect. Dis. 2, 40-61
- CRUMPACKER, C.S. (1980): Viral glycoproteins in infectious
disease processes.
Rev. Infect. Dis. 2, 78-103
- DAVENPORT, F.M., A.V. HENNESSY u. T. FRANCIS jr. (1953):
Epidemiologic and immunologic significance of age distribu-
tion of antibody to antigenic variants of influenza virus.
J. Exp. Med. 98, 641-656

- DAVENPORT, F.M., E. MINUSE, A.V. HENNESSY u. T. FRANCIS jr.
(1969): Interpretations of influenza antibody patterns
of man.
Bull. Wld. Hlth. Org. 41, 453-460
- DESSELBERGER, U., K. NAKAJIMA, P. ALFINO, F.S. PETERSEN, W.A.
HASELTINE, C. HANNOUN u. P. PALESE (1978): Biochemical
evidence that "new" influenza virus strains in nature
may arise by recombination (reassortment).
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 75, 3341-3345
- DINTER, Z. u. K. BAKOS (1950): Über die Beziehung des Virus N
zu dem Virus der klassischen Geflügelpest.
Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr. 63, 101-105
- DORSET, M., C.N. MCBRYDE u. W.B. NILES (1922): Remarks on
"hog flu".
J. Am. Vet. Med. Assoc. 62, 162-171
- DOWDLE, W.R. u. M.A.W. HATTWICK (1977): Swine influenza virus
infections in humans.
J. Infect. Dis. 136 (Suppl.), S386-S389
- EASTERDAY, B.C. u. B. TUMOVA (1972a): Avian influenza viruses.
in: Avian species and the natural history of influenza.
in: M.S. HOFSTAD u. H.E. BIESTER (Hrsg.): Diseases of
poultry, Iowa State University Press, Ames, 6. Auflage,
670-700
- EASTERDAY, B.C. (1972b): Immunologic considerations in swine
influenza.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 160, 645-648
- EASTERDAY, B.C. (1975a): Animal influenza.
in: E.D. KILBOURNE (Hrsg.): Influenza viruses and influenza,
Academic Press, N.Y., 449-482
- EASTERDAY, B.C. (1975b): Swine influenza.
in: H.W. DUNNE u. A.D. LEMAN (Hrsg.): Diseases of swine,
Iowa State Univers. Press, Ames, 4. Auflage, 141-167
- EASTERDAY, B.C., B.R. MURPHY u. S. MCGREGOR (1977): Infection
and vaccination of pigs with influenza A/New Jersey/8/76
(Hsw1N1) virus.
J. Infect. Dis. 136 (Suppl.), S699-S702
- EASTERDAY, B.C. (1980a): The epidemiology and ecology of swine
influenza as a zoonotic disease.
Comp. Immun. Microbiol. infect. Dis. 3, 105-109
- EASTERDAY, B.C. (1980b): Animals in the influenza world.
Phil. Trans. R. Soc. Lond. 288, 433-437
- EHRENGUT, W. u. D.E. SARATEANU (1976): A/New Jersey/76-Influ-
enzavirus endemisch bei Schweinen?
Dtsch. med. Wschr. 101, 1506

- EHRENGUT, W. u. D.E. SARATEANU (1981): Wiederauftreten von Schweine-Influenzavirus.
Dtsch. med. Wschr. 106, 1557
- FAZEKAS de St. GROTH, S. u. C. HANNOUN (1973): Selection par pression immunologique de mutants dominants du virus de la grippe A (Hong Kong).
C.R. Acad. Sci. (D) 276, 1917-1920
- FRANCIS, T. jr. u. T.P. MAGILL (1936): The incidence of neutralizing antibodies for human influenza virus in the serum of human individuals of different ages.
J. exp. Med. 63, 655-668
- FRANCIS, T. jr. u. R.E. SHOPE (1936): Neutralisation tests with sera of convalescent or immunized animals and the viruses of swine and human influenza.
J. exp. Med. 63, 645-653
- GARDNER, I.D. u. K.F. SHORTRIDGE (1979): Recombination as a mechanism in the evolution of influenza viruses: A two year study of ducks in Hong Kong.
Rev. Infect. Dis. 1, 885-890
- GAYDOS, J.C., R.A. HODDER, F.H. TOP jr., R.G. ALLEN, V.J. SODEN, T. NOWOSIWSKY u. P.K. RUSSEL (1977): Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976).
2: Transmission and morbidity in units with cases.
J. Infect. Dis. 136 (Suppl.), S363-S368
- GOLDFIELD, M., J.D. BARTLEY, W. PIZZUTI, H.C. BLACK, R. ALTMAN u. W.E. HALPERIN (1977): Influenza in New Jersey in 1976: Isolations of influenza A/New Jersey/76 virus at Fort Dix.
J. Infect. Dis. 136 (Suppl.), S347-S355
- GOURREAU, J., M.C. KAISER, C. HANNOUN, J. VAISSAIRE u. G. GAYOT (1980): Premier isolement en France du virus de l'influenza du porc (Hsw1N1) dans un environnement pathologique plurimicrobien.
Bull. Acad. Vét. de France 53, 181-188
- HAM, R.G. u. T.T. PUCK (1962): Quantitative colonial growth of isolated mammalian.
in: S.P. COLOWICK u. N.O. KAPLAN (Hrsg.): Methods in enzymology, Academic Press, N.Y. 5, 90-119
- HANNOUN, C. u. J.M. GOURREAU (1980): Surveillance de la grippe chez les porcs soins.
Comp. Immun. Microbiol. Dis. 3, 133-136
- HARKNESS, J.W., G.C. SCHILD, P.H. LAMONT u. C.H. BRAND (1972): Studies on relationships between human and porcine influenza. 1. Serological evidence of infection in swine in Great Britain with an influenza A virus antigenically like human Hong Kong/68 virus.
Bull. Wld. Hlth. Org. 46, 709-719

- HARNACH, R., R. HUBIK u. O. CHVÁTAL (1950): Isolation of the virus of swine influenza in Czechoslovakia.
Cas. ceskoslovensk. Vet. 5, 289
- HAY, A.J. u. J.J. SKEHEL (1982): The structure and replication of influenza virus.
in: A.S. BEAR (Hrsg.): Basic and applied influenza research, CRC Press Florida, 105-118
- HINSHAW, V.S., W.J. BEAN, R.G. WEBSTER u. B.C. EASTERDAY (1978a): The prevalence of influenza viruses in swine and the antigenic relatedness of influenza viruses from man and swine.
Virology 84, 51-62
- HINSHAW, V.S., R.G. WEBSTER u. B. TURNER (1978b): Novel influenza viruses isolated from Canadian feral ducks: including strains antigenically related to swine influenza (Hsw1N1) viruses.
J. gen. Virol. 41, 115-127
- HINSHAW, V.S. u. R.G. WEBSTER (1982): The natural history of influenza viruses.
in: A.S. BEAR (Hrsg.): Basic and applied influenza research, CRC Press Florida, 79-104
- HODDER, R.A., J.C. GAYDOS, R.G. ALLEN, F.H. TOP jr., T. NOWOSIWSKY u. P.K. RUSSEL (1977): Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976). 3. Extent of spread and duration of the outbreak.
J. Infect. Dis. 136 (Suppl.), S369-S375
- HOSAKA, Y., O. SERIBURI, M.G. MORAN, Y. YASUDA, K. FAKAI u. K. NEROME (1982): Hemolysis and fusion by influenza viruses with heat-inactivated neuraminidase activity.
Biken J. 25, 51-62
- HUANG, R.T.C., K. WAHN, H.D. KLENK u. R. ROTT (1980): Fusion between cell membrane and liposomes containing the glycoproteins of influenza virus.
Virology 104, 294-302
- JACKSON, D.C., J.M. MURRAY, D.O. WHITE u. W.U. GERHARD (1982): Enumeration of antigenic sites of influenza virus hemagglutinin.
Infect. Immun. 37, 912-918
- KAPLAN, M.M. u. A.M.M. PAYNE (1959): Serological survey in animals for type A influenza in relation to the 1957 pandemic.
Bull. Wld. Hlth. Org. 20, 465-488
- KAPLAN, M.M. u. R.C. WEBSTER (1977): The epidemiology of influenza.
Scientific American 237, 88-106

- KILBOURNE, E.D., W.G. LAVER, J.L. SCHULMAN u. R.G. WEBSTER (1968): Antiviral activity of antiserum specific for an influenza virus neuraminidase.
J. Virol. 2, 281-288
- KILBOURNE, E.D. (1975a): The influenza viruses and influenza - an introduction.
in: E.D. KILBOURNE (Hrsg.): Influenza viruses and influenza, Academic Press, N.Y., 1-14
- KILBOURNE, E.D. (1975b): Epidemiology of influenza.
in: E.D. KILBOURNE (Hrsg.): Influenza viruses and influenza, Academic Press, N.Y., 483-538
- KILBOURNE, E.D. (1977): Influenza pandemics in perspective.
J. Am. Med. Assoc. 237, 1225-1228
- KILBOURNE, E.D. (1980): Influenza: viral determinants of the pathogenicity and epidemicity of an invariant disease of variable occurrence.
Phil. Trans R. Soc. Lond. 288, 291-297
- KLENK, H.D., R. ROTT u. M. ORLICH (1977): Further studies on the activation of influenza virus by proteolytic cleavage of the haemagglutinin.
J. gen. Virol. 36, 151-161
- KLINGEBORN, B., G. ROCKBORN u. Z. DINTER (1980): Significant antigenic drift within the influenza equine 2 subtype in Sweden.
Vet. Rec. 106, 363-364
- KUNDIN, W.D. (1970): Hong Kong A2 influenza virus infection among swine during a human epidemic in Taiwan.
Nature 228, 857
- KUNDIN, W.D. u. B.C. EASTERDAY (1972): Hong Kong influenza infection in swine: experimental and field observations.
Bull. Wld. Hlth. Org. 47, 489-491
- LAIDLAW, P.P. (1935): Epidemic influenza: a virus disease.
Lancet 1, 1118
- LANGE, W. (1976): Katasteruntersuchungen zur Influenza-Situation in Berlin (West)
Bundesgesundhbl. 19 (24/25), 388-389
- LANGE, W., Ch. SCHUDROWITZ, J. WERNER u. H. KÖHLER (1977): Virologische und serologische Untersuchungen zum Auftreten von Varianten des Influenza A-Virus (H3N2) in Berlin (West).
Zbl. Bakt. Hyg., 1. Abt. Orig. A239, 425-436

- LAVER, W.G. u. R.G. WEBSTER (1973): Studies on the origin of pandemic influenza. III. Evidence implicating duck and equine influenza viruses as possible progenitors of the Hong Kong strain of human influenza.
Virology 51, 383-391
- LAVER, W.G., G.M. AIR, R.G. WEBSTER, W. GERHARD, C.W. WARD u. T.A.A. DOPHEIDE (1980): The mechanism of antigenic drift in influenza virus: sequence changes in the haemagglutinin of variants selected with monoclonal hybridoma antibodies.
Phil. Trans. R. Soc. Lond. 288, 313-326
- MASUREL, N. u. W.M. MARINE (1973): Recycling of Asian and Hong Kong influenza A virus hemagglutinins in man.
Am. J. Epidemiol. 97, 44-49
- MASUREL, N. (1976): Swine influenza virus and the recycling of influenza A viruses in man.
Lancet 2, 244-247
- McBRYDE, C.N., W.B. NILES u. H.E. MOSKEY (1928): Investigations on the transmission and etiology of Hog Flu.
J. Am. Vet. Med. Ass. 73, 331-346
- McFERRAN, J.B., J.C. SANDFORD, T.J. CONNOR u. J.K. CLARKE (1972): Influenza A virus in pigs.
Lancet 9, 536
- MENSIK, J. (1962): Experimentální infekce brezích prasnic virem influenzae suis. 1. Prukaz viru v placentární tkáni a v orgánech narozených selat.
Ved. Pr. Vyzk. Ustavu. Vet. Lek. Brne. 2, 31-47
- MOSER, S. (1972): Serologische Untersuchungen über das Vorkommen von Influenza A2/Hong Kong-Infektionen bei Schweinen in Bayern.
Vet. Med. Dissertation, München
- MÜLLER, E., K.W. KNOCKE, H. WILLERS u. R. JOCHIMS (1981): Über das Auftreten der Schweineinfluenza in Norddeutschland.
Prakt. Tierarzt 8, 669-672
- NAKAMURA, R.M., B.C. EASTERDAY u. P. NICOLETTI (1969): Serological evidence of swine influenza in New York.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 154, 909-912
- NAKAMURA, R.M., B.C. EASTERDAY, R. PAWLISCH u. G.L. WALKER (1972a): Swine influenza: epizootiological and serological studies.
Bull. Wld. Hlth. Org. 47, 481-487

- NAKAMURA, R.M. (1972b): Serologic studies of swine influenza in Hawaii.
J. Infect. Dis. 126, 210-211
- NARDELLI, L., S. PASCICCI, G.L. GUALANDI u. P. LODA (1978): Outbreaks of classical swine influenza in Italy in 1976.
Zbl. Vet. Med. B25, 853-857
- NEROME, K., M. ISHIDA, M. NAKAYAMA, A. OYA, C. KANAI u. K. SUWICHA (1981): Antigenic and genetic analysis of A/Hong Kong (H3N2) influenza viruses isolated from swine and man.
J. gen. Virol. 56, 441-445
- NEROME, K., M. ISHIDA, A. OYA, C. KANAI u. K. SUWICHA (1982): Isolation of an influenza H1N1 virus from a pig.
Virology 117, 485-489
- O'BRIEN, R.J., G.R. NOBLE, B.C. EASTERDAY, A.P. KENDAL, M. SHASPY, D.B. NELSON, M.A.W. HATTWICK u. W.R. DOWDLE (1977): Swine-like influenza virus infection in a Wisconsin farm family.
J. Infect. Dis. 136 (Suppl.) S390-S396
- OTTIS, K. u. P.A. BACHMANN (1980): Occurrence of Hsw1N1 sub-type influenza A viruses in wild ducks in Europe.
Arch. Virol. 63, 185-190
- OTTIS, K., W. BOLLWAHN, P.A. BACHMANN u. K. HEINRITZKI (1981): Ausbruch von Schweineinfluenza in der Bundesrepublik Deutschland: Klinik, Nachweis und Differenzierung.
Tierärztl. Umschau 36, 608-612
- PALESE, P., V.R. RACANIELLO, U. DESSELBERGER u. M. BAEZ (1980): Genetic structure and genetic variation of influenza viruses.
Phil. Trans. R. Soc. Lond. 288, 299-305
- PENSAERT, M., K. OTTIS, J. VANDEPUTTE, M.M. KAPLAN u. P.A. BACHMANN (1981): Evidence for the natural transmission of influenza A virus from wild ducks to swine and its potential importance for man.
Bull. Wld. Hlth. Org. 59, 75-78
- PEREIRA, H.G., S. TAKIMOTOR, N.G. PIEGAS u. L.A. RIBEIRO de VALLE (1972): Antigenic variation of equine Heq2Neq2 influenza virus.
Bull. Wld. Hlth. Org. 47, 465-469
- PEREIRA, M.S. (1980): The effects of shifts and drifts on the epidemiology of influenza in man.
Phil. Trans. R. Soc. Lond. 288, 423-432
- PIRTLE, E.C. (1973): Incidence of antibody to swine influenza virus in Iowa breeder and butcher pigs correlated with signs of influenza like illness.
Amer. J. Vet. Res. 34, 83-85

- PIRTLE, E.C. (1977): Evaluation of A/New Jersey/76 influenza whole-virus vaccine in hysterectomy derived pigs. J. Infect. Dis. 136 (Suppl.), S703-S705
- ROMVARY, J., K. BARB, G. TAKATSY u. E. FARKAS (1962): Isolation of influenza virus strains from animals. Nature 193, 907-908
- ROTT, R. (1980): Genetic determinants for infectivity and pathogenicity of influenza viruses. Phil. Trans. R. Soc. Lond. 288, 393-399
- ROTT, R. (1982): Determinants of influenza virus pathogenicity. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. B 363, 1273-1282
- SANDOW, D. u. W. WILDFÜHR (1970): Vergleichende serologische Untersuchungen mit den Influenzavirusstämmen A2/Hong Kong/1/68 und DDR-Berlin 1/67 bei Schweinen. Mhft. Vet. Med. 25, 320-322
- SCHÄFER, W. (1955): Vergleichende sero-immunologische Untersuchungen über die Viren der Influenza und klassischen Geflügelpest. Z. Naturforsch. B10, 81
- SCHILD, G.C., C.M. BRAND, J.W. HARKNESS u. P.H. LAMONT (1972): Studies on relationships between human and porcine influenza. 2. Immunological comparisons of human A/Hong Kong/68 virus with influenza A viruses of porcine origin. Bull. Wld. Hlth. Org. 46, 721-728
- SCHNURRENBERGER, P.R., G.T. WOODS u. R.J. MARTIN (1970): Serologic evidence of human infection with swine virus. Am. Rev. Respir. Dis. 102, 356-361
- SCHOLTISSEK, C. (1980): Evolution of pandemic Influenza virus strains. Phil. Trans. R. Soc. Lond. 288, 307-312
- SCHOLTISSEK, C., W. ROHDE, V. von HOYNINGEN u. R. ROTT (1978): On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. Virology 87, 13-20
- SHOPE, R.E. (1931a): Swine influenza 1. Experimental transmission and pathology. J. Exp. Med. 54, 349-359
- SHOPE, R.E. (1931b): Swine influenza. 3. Filtration experiments and etiology. J. Exp. Med. 54, 373-385
- SHOPE, R.E. u. T. FRANCIS jr. (1936): The susceptibility of swine to the virus of human influenza. J. Exp. Med. 64, 791-801

- SHOPE, R.E. (1941a): The swine lungwurm as a reservoir and intermediate host for swine influenza virus. 1. The presence of swine influenza virus in healthy and susceptible pigs.
J. Exp. Med. 74, 41-47
- SHOPE, R.E. (1941b): The swine lungwurm as a reservoir and intermediate host for swine influenza virus. 2. The transmission of swine influenza virus by the swine lungwurm.
J. Exp. Med. 74, 49-68
- SHOPE, R.E. (1943a): The swine lungwurm as a reservoir and intermediate host for swine influenza virus. 3. Factors influencing transmission of the virus and the provocation of influenza.
J. Exp. Med. 77, 111-126
- SHOPE, R.E. (1943b): The swine lungwurm as a reservoir and intermediate host for swine influenza virus. 4. The demonstration of masked swine influenza in lungwurm larvae and swine under natural conditions.
J. Exp. Med. 77, 127-138
- SHOPE, R.E. (1955): The swine lungwurm as a reservoir and intermediate host for swine influenza virus. 5. Provocation of swine influenza by exposure of prepared swine to adverse weather.
J. Exp. Med. 102, 567-572
- SHORTRIDGE, K.F., A. CHERRY u. A.P. KENDAL (1979): Further studies of the antigenic properties of H3N2 strains of influenza A isolated from swine in South East Asia.
J. gen. Virol. 44, 251-254
- SHORTRIDGE, K.F., R.G. WEBSTER, W.K. BUTTERFIELD u. C.H. CAMPBELL (1977): Persistence of Hong Kong influenza virus variants in pigs.
Science 196, 1454-1455
- SHORTRIDGE, K.W. u. R.G. WEBSTER (1979): Geographical distribution of swine (Hsw1N1) and Hong Kong (H3N2) influenza virus variants in pigs in South East Asia.
Intervirology 11, 9-15
- SKEHEL, J.J., M.D. WATERFIELD, J.W. Mc.CAULEY, K. ELDER u. D.C. WILEY (1980): Studies on the structure of the haem-agglutinin.
Phil. Trans. R. Soc. Lond. 288, 335-339
- SMITH, W., C.H. ANDREWES u. P.P. LAIDLAW (1933): A virus obtained from influenza patients.
Lancet 2, 66-68

- SMITH, T.F., E.O. BURGERT, W.R. DOWDLE, G.R. NOBLE, R.J. CAMPBELL u. R.E. van SCOY (1976): Isolation of swine influenza virus from autopsy tissue of man.
N. Engl. J. Med. 294, 708-710
- SOVINOVA, O., B. TUMOVA, F. POUSTKA u. J. NEMEC (1958): Isolation of a virus causing respiratory disease in horses.
Acta Virol. 2, 52
- STUBBS, E.L. (1965): Fowl plague.
in: H.E. Brister u. L.H. Schwarte (Hrsg.): Diseases of poultry, Iowa State University Press, Ames, 5. Auflage, 813-822
- STYK, B., A. SABO, D. BLASKOVIC, P. MASAROVA, G. RUSS u. L. HANA (1971a): Antibody against Hong Kong influenza virus in pigs.
Acta Virol. 15, 211-219
- STYK, B., A. SABO u. D. BLASKOVIC (1971b): Experimental infection of pigs with Hong Kong influenza viruses.
Acta Virol. 15, 221-225
- TIMM, H. (1964): Einfluß des Gewebszerfalls auf die Nachweisbarkeit von Viren; speziell experimentiert am Influenzavirus und am Mäuselungengewebe.
Vet. Med. Dissertation, Berlin
- TUMOVA, B., D. VEZNIKOVA, J. MANSIK u. A. STUMPA (1980): Surveillance of influenza in pig herds in Czechoslovakia in 1974-1979. 1. Introduction of influenza epidemic A (H3N2) viruses into pig herds.
Zbl. Vet. Med. 27, 517-523
- VANDEPUTTE, J., M. PENSART u. F. CASTRYCK (1980): Serologische diagnose en onderzoek naar verspreiding van het varkensinfluenzavirus in België.
Vlaams diergeneeskundig Tijdschrift 49, 1-7
- WADDELL, G.H., M.B. TEIGLAND u. M.M. SIGEL (1963): A new influenza virus associated with equine respiratory disease.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 143, 587
- WALLACE, G.D. u. R.E. KISSLING (1959): Studies in swine of Asian influenza virus.
Bull. Wld. Hlth. Org. 20, 455-463
- WARREN, L. (1959): The thiobarbituric acid assay of sialic acids.
J. biol. Chem. 234, 1971-1975
- WEBSTER, R.G. u. C.H. CAMPBELL (1972a): An inhibition test for identifying the neuraminidase antigen on influenza viruses.
Avian Dis. 16, 1057-1066

- WEBSTER, R.G. u. C.H. CAMPBELL (1972b): The in vivo production of "new" influenza A viruses. II. In vivo isolation of "new" viruses.
Virology 48, 528-536
- WEBSTER, R.G. (1973): The "in vivo" production of "new" influenza viruses. III. Isolation of recombinant influenza viruses under simulated conditions of natural transmission.
Virology 51, 149-162
- WEBSTER, R.G. u. C.H. CAMPBELL (1974): Studies on the origin of pandemic influenza. IV. Selection and transmission of "new" influenza viruses in vivo.
Virology 62, 404-413
- WERNER, J., Ch. SCHUDROWITZ u. H. KÖHLER (1975): Antigenic variation of neuraminidase of human type A influenza (H3N2) viruses isolated in Berlin (West).
Zbl. Bakt. Hyg. A233, 440-446
- WILEY, D.C., I.A. WILSON u. J.J. SKEHEL (1981): Structural identification of the antibody-binding sites of Hong Kong influenza haemagglutinin and their involvement in antigenic variation.
Nature 289, 373-378
- WILLERS, H., W. HÖPKEN, K.W. KNOCKE, B. LIESS u. B. RÖDER (1976): Nachweis von Influenza A-Antikörpern in Schweinen in Niedersachsen.
Bundesgesundhbl. 19 (24/25), 392
- WILLERS, H., K.W. KNOCKE, W. HÖPKEN, E. MÜLLER u. R. JOCHIMS (1981): Schweineinfluenza in Niedersachsen.
Bundesgesundhbl. 24 (15/16), 260
- WILSON, I.A., J.J. SKEHEL u. D.C. WILEY (1981): Structure of the haemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus at 3 Å resolution.
Nature 289, 366-373
- WITTE, K.H., H. NIENHOFF, H. ERNST, U. SCHMIDT u. D. PRAGER (1981): Erstmaliges Auftreten einer durch das Schweineinfluenzavirus verursachten Epizootie in Schweinebeständen der Bundesrepublik Deutschland.
Tierärztl. Umschau 36, 591-606
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Informal meeting on the ecology of influenza viruses. (1983)
pers. Mitteilung durch Herrn Dr. W. Lange
- YOUNG, G.A. u. N.A. UNDERDAHL (1949a): Swine influenza as a possible factor in suckling pig mortalities.
1. Seasonal occurrence in adult swine as indicated by hemagglutinin inhibitors in serum.
Cornell Vet. 39, 105-119

- YOUNG, G.A. u. N.A. UNDERDAHL (1949b): Swine influenza as a possible factor in suckling pig mortalities. 2. Colossal transfer of hemagglutinin inhibitors for swine influenza virus from dam to offspring.
Cornell Vet. 39, 120-128
- YOUNG, G.A. u. N.A. UNDERDAHL (1950a): Swine influenza as a possible factor in suckling pig mortalities. 3. Effect of live virus vaccination of the dam against swine influenza on suckling pig mortalities.
Cornell Vet. 40, 24-33
- YOUNG, G.A. u. N.A. UNDERDAHL (1950b): Swine influenza as a possible factor in suckling pig mortalities. 4. Relationship of passive swine influenza immunity in suckling pigs to rate of weight gain.
Cornell Vet. 40, 201-205
- YUANJI, G., J. FENGGEN, W. PING, W. MIN u. Z. JIMING (1983): Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus.
J. gen. Virol. 64, 177-182

Die Arbeit wurde im Nationalen Referenzzentrum für Influenza, Leiter Dr. Lange, am Robert Koch-Institut des Bundesgesundheitsamtes durchgeführt. Herrn Dr. Lange danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und seine allzeit gewährte wissenschaftliche und menschliche Betreuung.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Ludwig für die Überlassung des Rahmenthemas der Dissertation und seine Bereitschaft, die Thematik in seinem Institut zu betreuen.

Herrn Prof. Dr. von Mickwitz danke ich für seine Unterstützung und Hilfe bei der Sammlung von klinischem Material und Informationen.

Mein Dank gilt außerdem den Mitarbeitern des Nationalen Referenzzentrums für Influenza für die Ratschläge und technischen Hilfen bei der Durchführung der Versuche.

Herrn Dr. Zimmermann vom Veterinäruntersuchungsamt des Landes Schleswig-Holstein sowie Herrn Dr. Röder vom Tiergesundheitsamt Hannover danke ich für die Überlassung der Schweineseren.

LEBENS LAUF

Name: Matthias Johann Theodor Vagt

Geburtsdatum und -ort: 22. März 1952 in Hamburg

Eltern: Vater: Fritz Vagt, Pastor
Mutter: Anna Vagt, geb. Bockelmann

Familienstand: verheiratet

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbesuch: 1959-1965 Grundschule Breitenfelder
Straße in Hamburg
1965-1967 Privatschule Brechtefeld
in Hamburg
1967-1969 Realschule Breitenfelder
Straße in Hamburg
1969-1972 Wirtschaftsgymnasium
Weidenstieg in Hamburg

Wehrdienst bei der Bundeswehr: 1973-1974

Studium: SS 1975-SS 1981 Freie Universität
in Berlin, Fachbereich
Veterinärmedizin

Examen: 1979 Erstes Staatsexamen
1980 Zweites Staatsexamen
1981 Drittes Staatsexamen
am 22. Juni 1981 Approbation

Seit 1981: Doktorand im Robert-Koch-Institut
des Bundesgesundheitsamtes

